



第67回臨床動脈硬化診断フォーラム

2020年1月31日（金）

函館市 ホテルリソル函館「美花」

座長： 函館博栄会函館渡辺病院  
循環器内科医長 水関 清 先生

## 進化の観点から 尿酸の生体内機能を考える



帝京大学ちば総合医療センター 第三内科（腎臓内科）

寺脇博之



帝京大学ちば総合医療センターを空から望む



# COI 開示：

## 発表者名： 寺脇博之

### 過去3年間に於いて開示すべきCOI関係にある企業

役員・顧問職：なし

株式保有・利益：なし

特許使用料：なし

講演料：協和発酵キリン、中外製薬、テルモ株式会社、バクスター株式会社、日機装株式会社、JMS、三和化学研究所、富士薬品、ファイザー製薬、帝人ファーマ、武田薬品、持田製薬、大正製薬、ベーリンガーインゲルハイム、興和創薬、小野薬品、鳥居薬品、大塚製薬、ノバルティスファーマ株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、田辺三菱製薬、キッセイ薬品工業、ゼリア新薬工業株式会社、トーアエイヨー株式会社、旭メディカル株式会社、扶桑薬品（自治体からの講演依頼もあり）

原稿料：協和発酵キリン、三和化学研究所、テルモ株式会社

受託研究・共同研究費：三和化学研究所

奨学寄附金：キッセイ薬品工業、中外製薬、MSD、田辺三菱製薬、鳥居薬品、アステラス製薬、大塚製薬、バクスター株式会社、テルモ株式会社、旭メディカル株式会社、三和化学研究所、大正製薬

寄附講座所属：なし

旅行・贈答品：なし

# Framingham研究

米国公衆衛生局が主導、  
1948年、マサチューセッツ州フラミンガム市（人口28,000人）で開始

研究目的：心血管合併症に先行する因子の同定

主たる解析法として、多変量解析が導入された  
(Truett J et al. J Chronic Dis 1967)

同定された6つの危険因子 (risk factors)

- ①高血圧
- ②脂質異常症
- ③肥満
- ④糖尿病
- ⑤喫煙
- ⑥ストレス

新しい危険因子「慢性腎臓病 = CKD」

# 慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)の定義

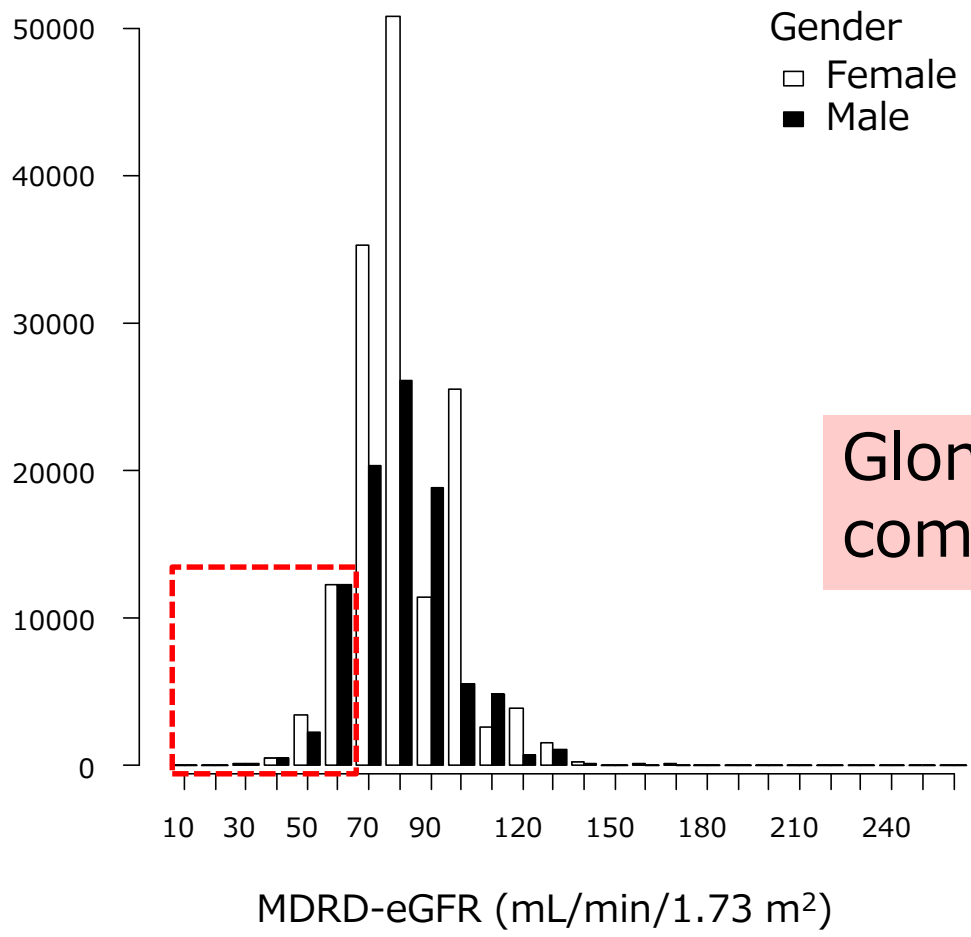
以下の1・2の少なくともいずれかが、3か月以上持続する状況。

1. 腎機能の低下（糸球体濾過率[GFR] < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）
2. 尿検査、画像、病理診断などにお **Glomerular CKD** する所見\*

\*この「持続的な腎障害」の指標として、実臨床および疫学研究では、“蛋白尿”が用いられることが多い。

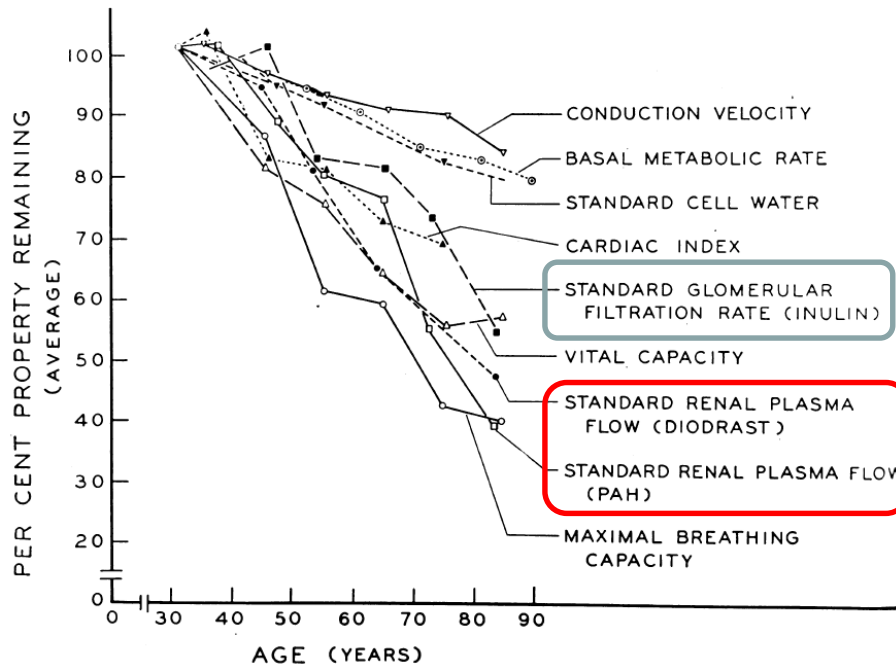
# Glomerular CKDの頻度：特定健診のデータより

2008年に特定健診を受診した、心血管疾患の既往がない一般住民241,159名のデータ。  
全体の13.1%がCKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)に該当する。



Glomerular CKDは、commonである。

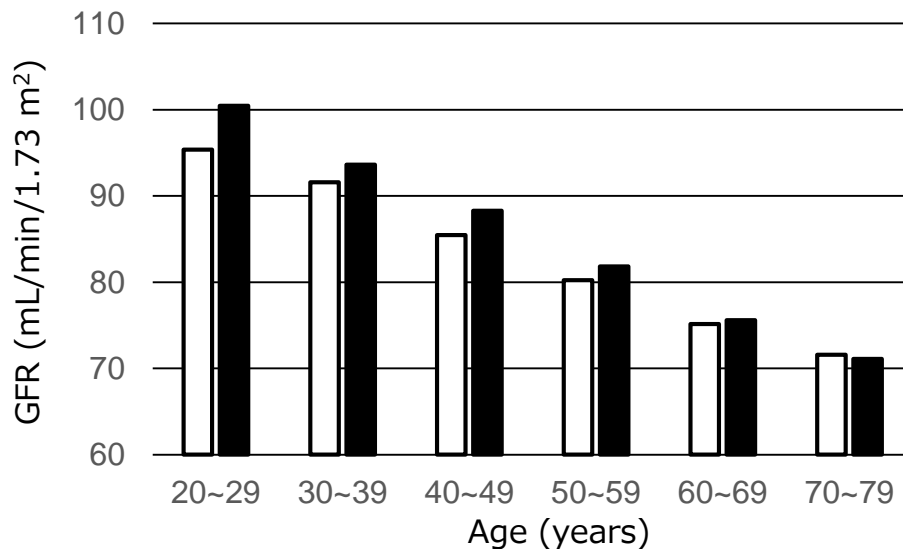
# CKDがcommonである理由：加齢との関連



GFR

RPF

Strehler BL.  
*Quart Rev Biol* 1959



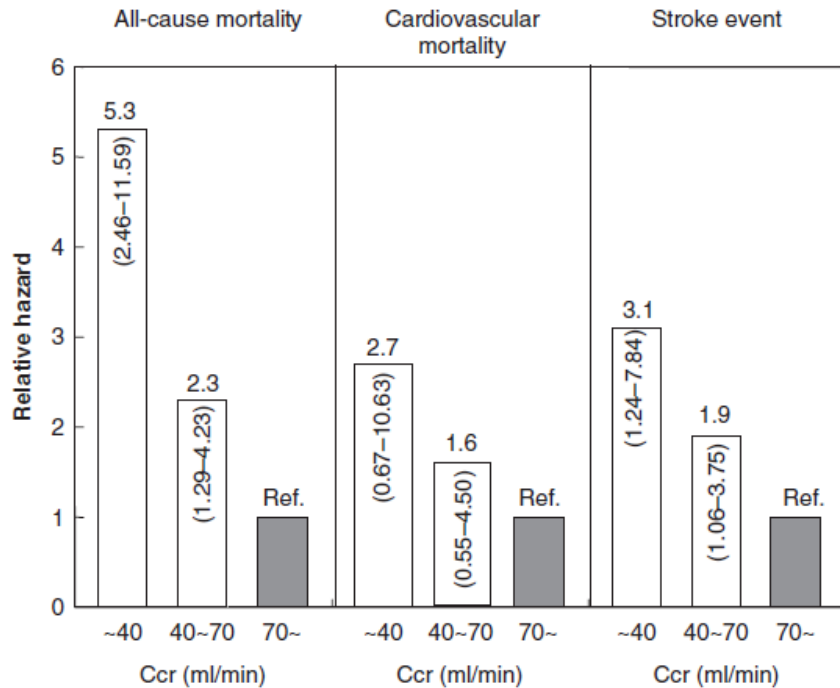
(n=241,159)

Terawaki H, et al.  
*Clin Exp Nephrol* 2015

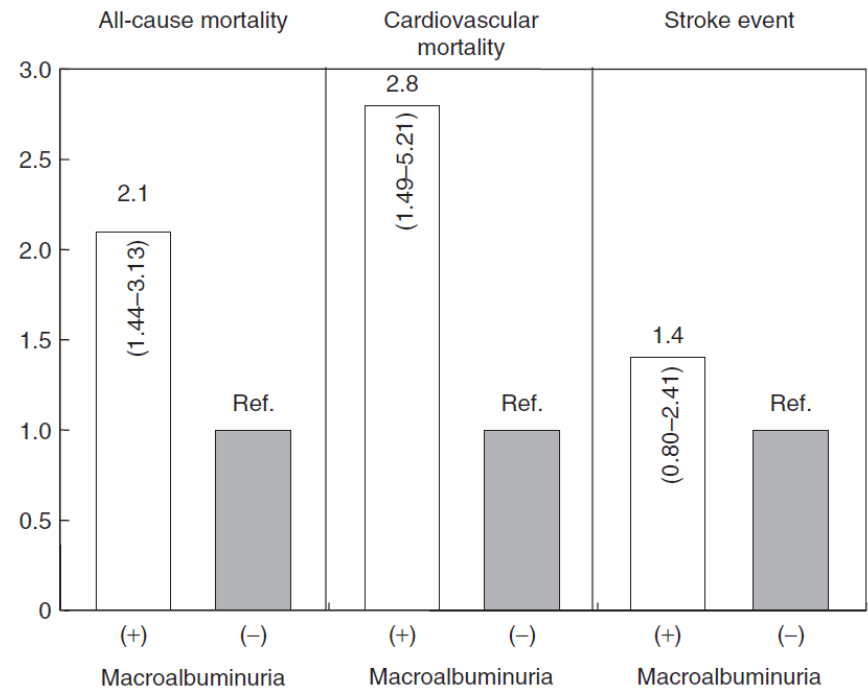
# 透析導入前CKDと総死亡・CVD・脳卒中

東北地方(岩手県大迫町)在住 一般地域住民(約1万人)でのデータ。

## 腎機能低下



## 蛋白尿



CKDにおける治療目標の一つは、蛋白尿の軽減である。

# CKD患者へのアロプリノール投与とCVD発症：RCT

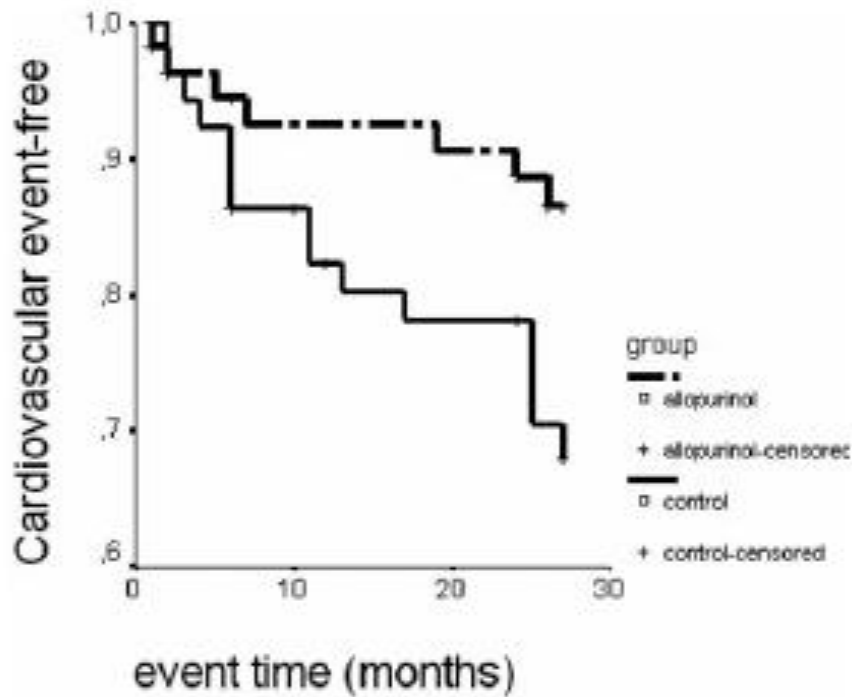


Table 6. Cox regression analysis. Risk of new cardiovascular events

	HR	CI (95%)	P
Diabetes	4.38	1.59 to 12.09	0.004
Previous coronary heart disease	4.49	1.56 to 12.86	0.005
C Reactive protein (mg/L)	2.83	1.09 to 7.32	0.031
Allopurinol treatment	0.29	0.09 to 0.86	0.026

Model adjusted for age, eGFR change, and serum UA. HR, hazard rates for new cardiovascular events; CI, confidence interval.

New cardiovascular events: Congestive heart failure, cerebrovascular accidents, ischemic coronary events, and peripheral arteriopathy.

Goicoechea M, et al.

*Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1388, 2010



# 本日の話の流れ

---

1. 尿酸とビタミンC
2. 尿酸と霊長類
3. 尿酸と哺乳類
4. 尿酸代謝と臓器障害
5. XO阻害薬 トピロキソスタット

# 本日の話の流れ

---

1. 尿酸とビタミンC
2. 尿酸と霊長類
3. 尿酸と哺乳類
4. 尿酸代謝と臓器障害
5. XO阻害薬 トピロキソスタット

# 尿酸とビタミンCのトレードオフ…？

---

尿酸を分解できなくなった



抗酸化物質である尿酸の血中濃度が上昇した



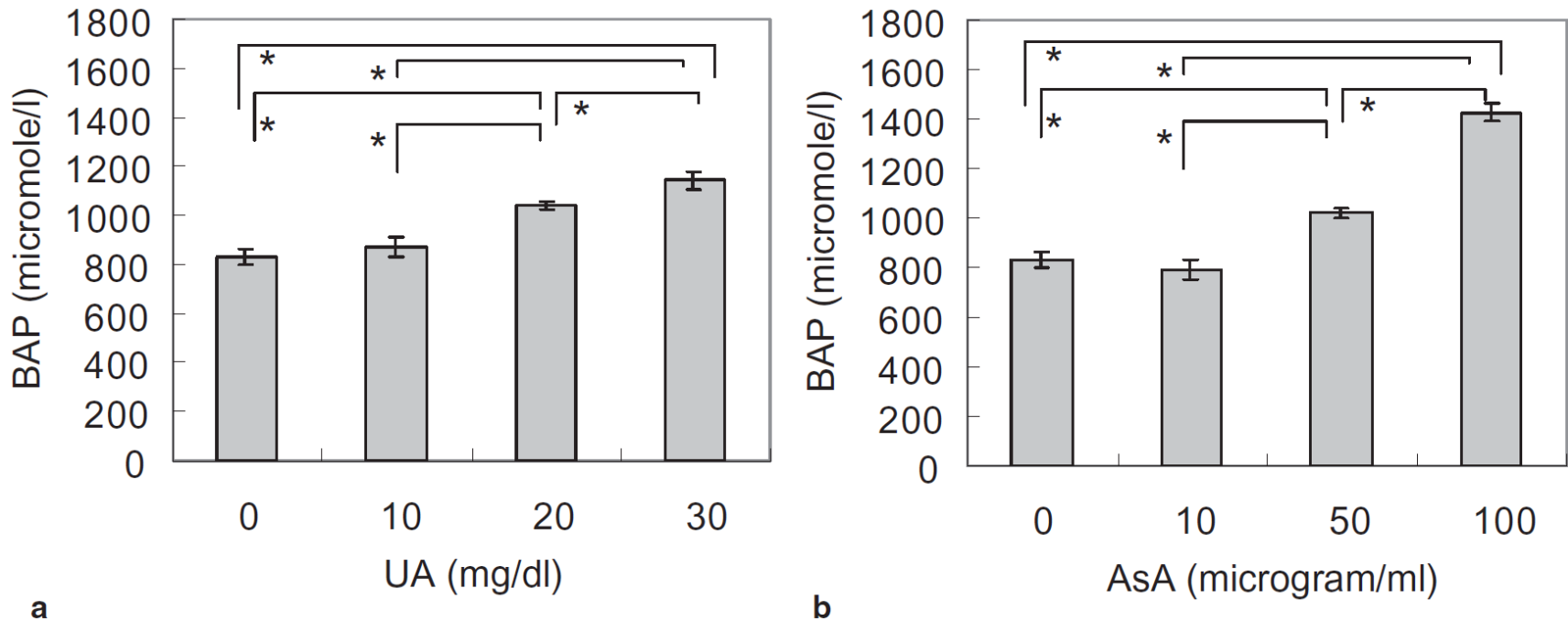
抗酸化物質としてのVit. Cは不要になった



人類はVit. Cの合成能力を失った

# 尿酸とビタミンCの抗酸化能

抗酸化能の指標としてBAP (biological antioxidant potential) を使用。尿酸は、代表的な抗酸化物質であるビタミンCと同様に、濃度依存的に抗酸化能を増強する。



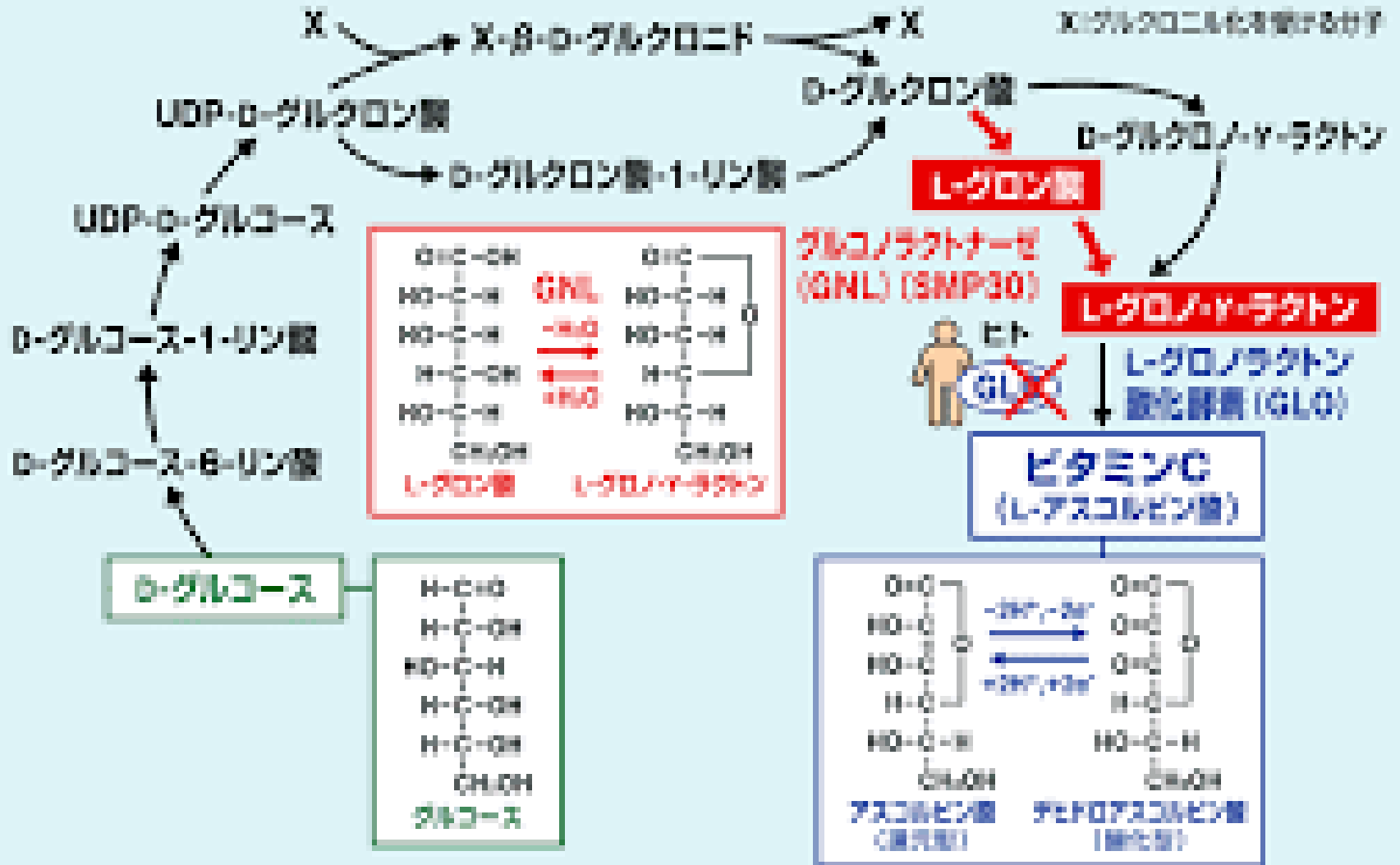
**Fig. 6a,b.** Effects of aqueous solutions of uric acid (UA; **a**) and ascorbic acid (AsA; **b**) on BAP in vitro. For each concentration of UA and AsA in aqueous solution, BAP was measured three times, and values are presented as means  $\pm$  SD. \* $P < 0.05$

# ビタミンC固有の必要性…「壊血病」

---

# ビタミンC合成能喪失は、最後のワンステップの進行停止である

## ビタミンCの生合成経路



# ビタミンC合成能力の喪失は、 尿酸分解能力の喪失に先んじて起こった

主たる食性

昆虫食

葉食

果実食

果実食

果実食

原猿

新世界猿

旧世界猿

小型類人猿

大型類人猿



(千万年)

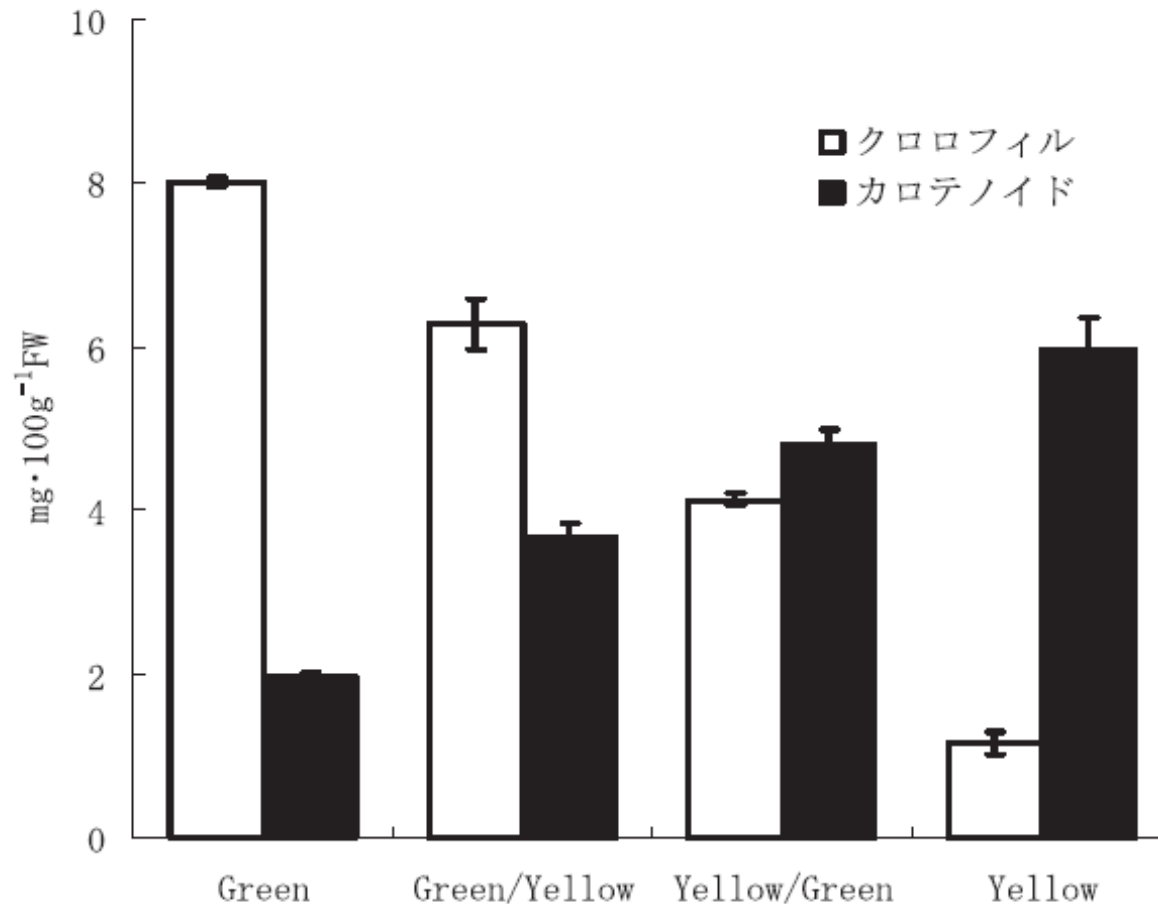
8

6

4

2

# 果実はビタミンCを豊富に含んでいる



第2図 ピーマン果実の成熟に伴うクロロフィルおよびカロテノイド含量の変化値は平均値  $\pm$  SE (n=3)

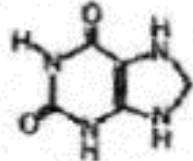


# 本日の話の流れ

---

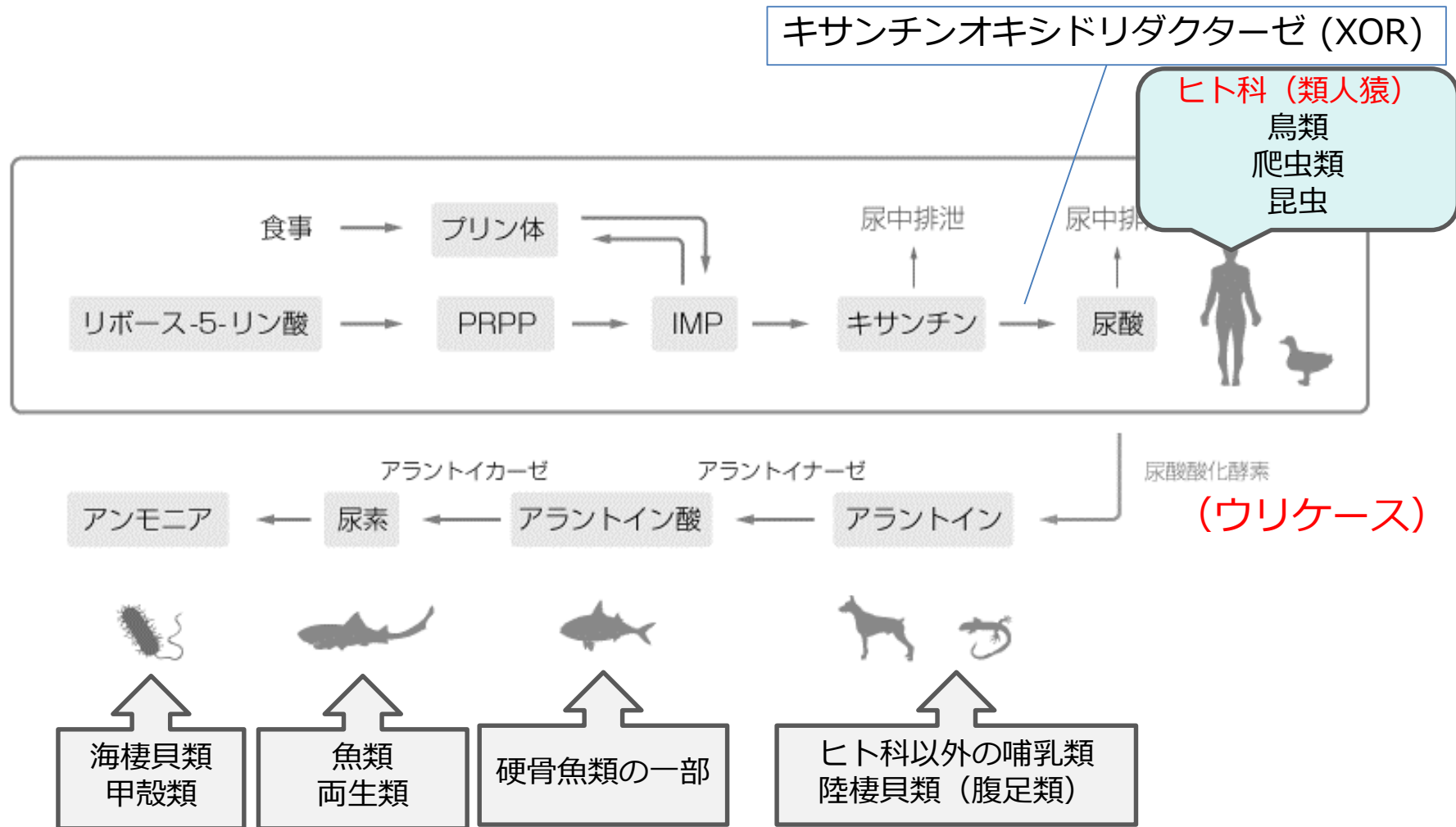
1. 尿酸とビタミンC
2. **尿酸と霊長類**
3. 尿酸と哺乳類
4. 尿酸代謝と臓器障害
5. XO阻害薬 トピロキソスタット

# 尿酸: uric acid



- ✓ 1776年、スウェーデンの化学者シェーレ (Karl Wilhelm Scheele) によって尿石中に発見された。
- ✓ エジプトのファラオ（トトメス3世、ツタンカーメン）も尿酸結石を持っていたらしい（開高健、島地勝彦「水の上を歩く？酒場でジョーク十番勝負（集英社刊）」より）。
- ✓ ヒトにおいては、プリン代謝の最終産物。  
鳥類・爬虫類・昆虫類においては、窒素代謝の最終産物でもある。
- ✓ 難溶性のため、排泄に多量の水分を必要としない。
- ✓ ヒトにおいては、痛風の原因物質。

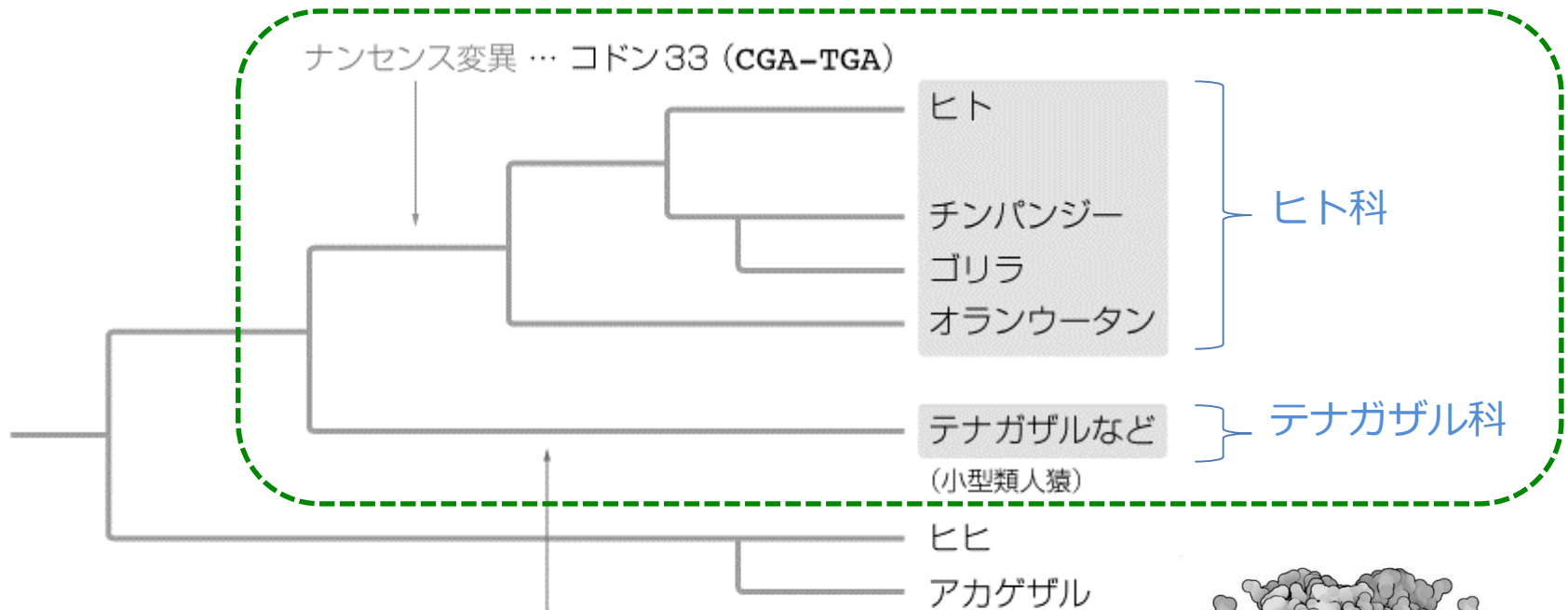
# ヒト科におけるプリン体の代謝経路



井村裕夫：実験医学2012年4月号（羊土社）より

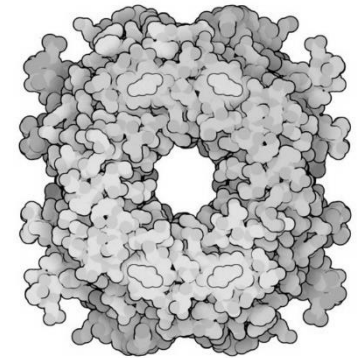
# ヒト上科における尿酸酸化酵素の突然変異

## ヒト上科



ナンセンス変異 … コドン18 (CGA→TGA)  
欠失 … エキソン3 (1 bp)  
挿入 … エキソン5 (1 bp)

井村裕夫：実験医学2012年4月号（羊土社）より



尿酸酸化酵素・ウリケース

# 霊長目の中でもヒト科の寿命は長い

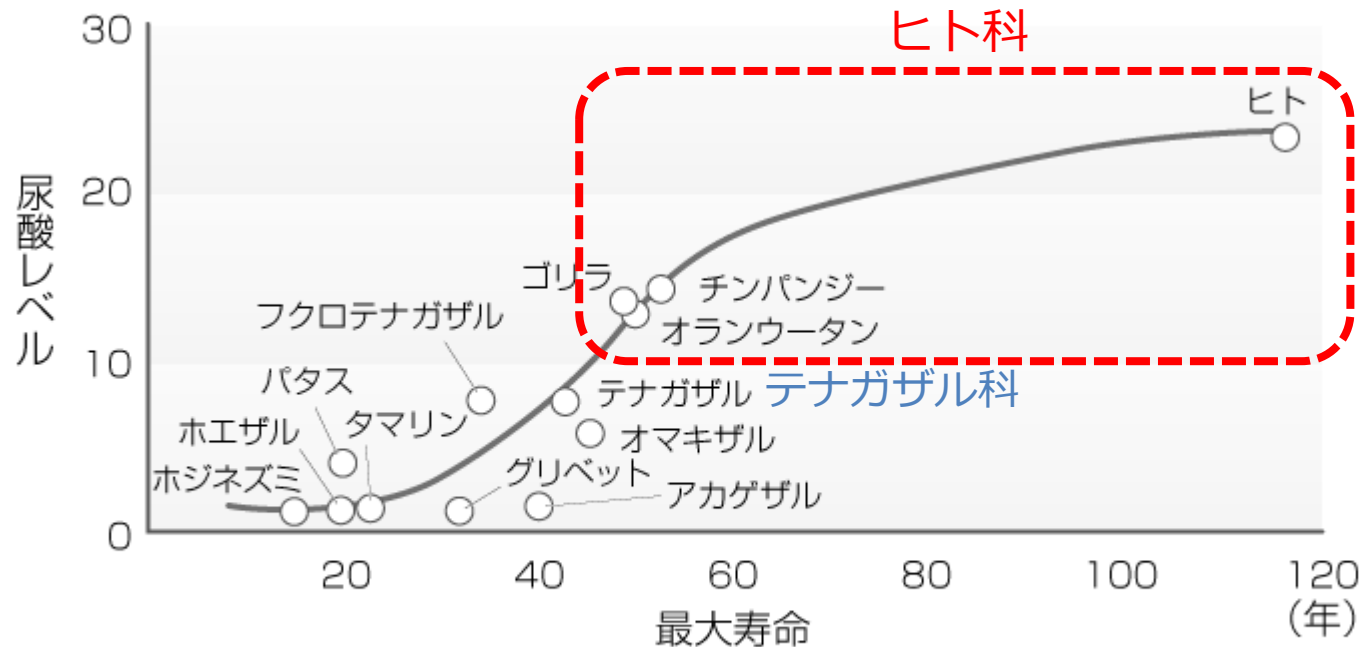
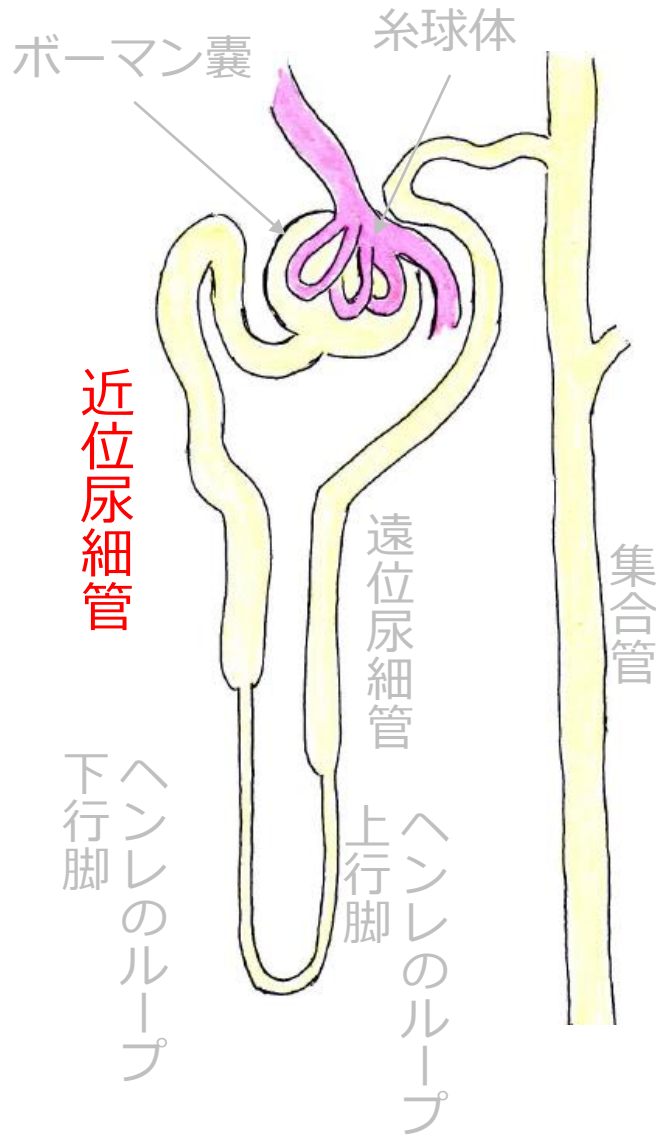


図4 霊長類における最大寿命と血漿尿酸レベルの関係

縦軸の尿酸レベルは、血漿尿酸値 (mg/dL) を特異的代謝率 (cal/g/day) で割った値 (文献7より引用)

# ヒトにおける尿酸のハンドリング



吸収：

URAT1 (腎臓：近位尿細管管腔側)

URAT1v1 / GLUT9 (腎臓：近位尿細管血管側)

**SLC (Solute carrier)ファミリー**

- ・ 輸送にATPのエネルギーを用いないグループ
- ・ ヒトでは約410の遺伝子が同定されている
- ・ Driving forceは、被輸送物質の濃度勾配

排泄：

ABCG2 (肝臓・腎臓・小腸)

**ABC (ATP binding cassette)ファミリー**

- ・ ATPの加水分解エネルギーを用いて、輸送を行うグループ
- ・ ヒトでは約48の遺伝子が同定されている
- ・ Driving forceは、ATPの加水分解エネルギー

$FE_{UA}$  (fractional excretion of UA) :

正常値は10%未満

= 尿酸の再吸収率は90%以上。

# 類人猿とプリン代謝

---

類人猿（ヒト科・テナガザル科）の祖先は、それぞれが独立にウリケースの合成能力を封印し、  
個体寿命を延長させた。

**尿酸は持続的な抗酸化性を介して、  
ヒト科の寿命延長に寄与している**

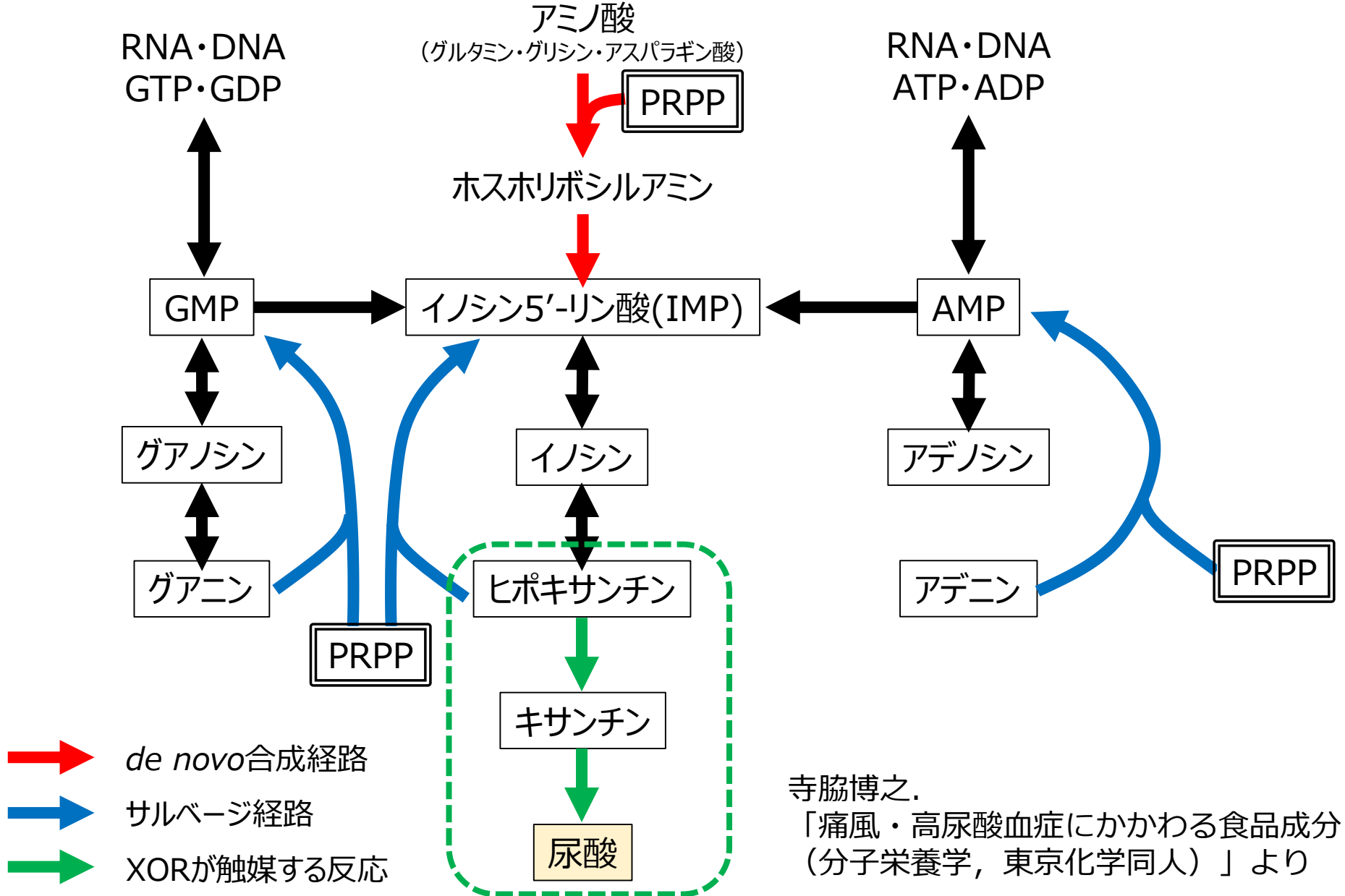
# 本日の話の流れ

---

1. 尿酸とビタミンC
2. 尿酸と霊長類
- 3. 尿酸と哺乳類**
4. 尿酸代謝と臓器障害
5. XO阻害薬 トピロキソスタット

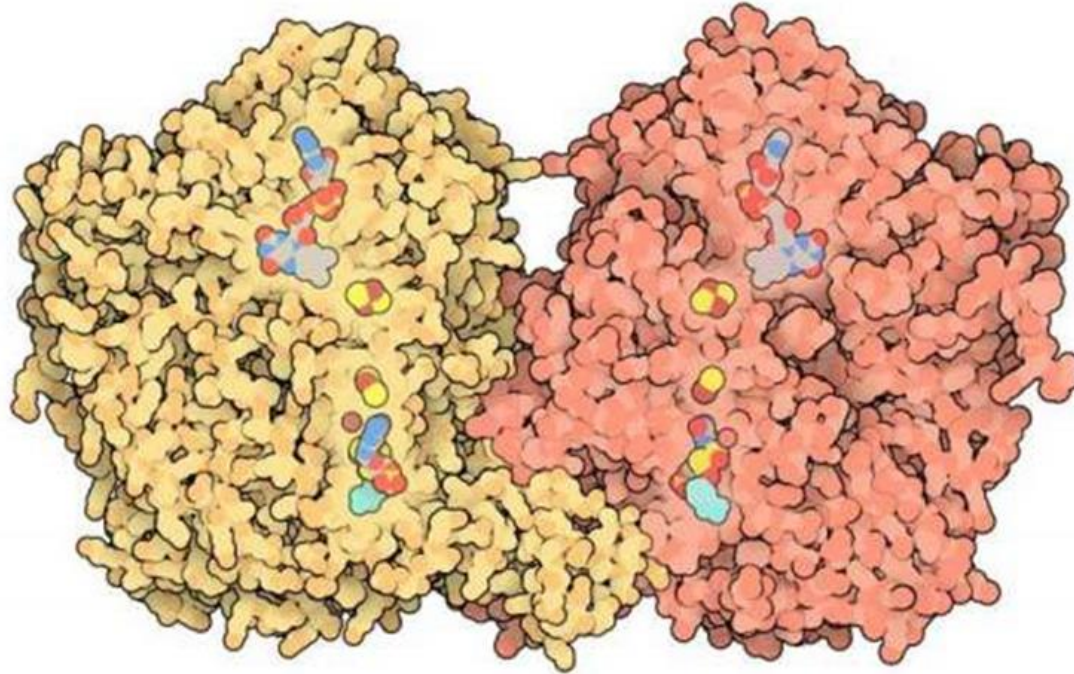


# キサンチンオキシドリダクターゼ (XOR)



# XORのあらまし

細菌から高等植物、高等動物に至るまで、広範囲の生物種が持っている酵素  
生物種に関わらず、分子量は約30万



Molecule of the Month © David S. Goodsell and  
RCSB PDB licensed under CC 表示 4.0 国際

ヒトにおいては…

- 体内でのXORの存在部位として、細胞内、血漿中、細胞膜への係留型が存在する
- 臓器としては、肝臓、腎臓、それに血管内皮に多く分布する



# XORと血管内皮

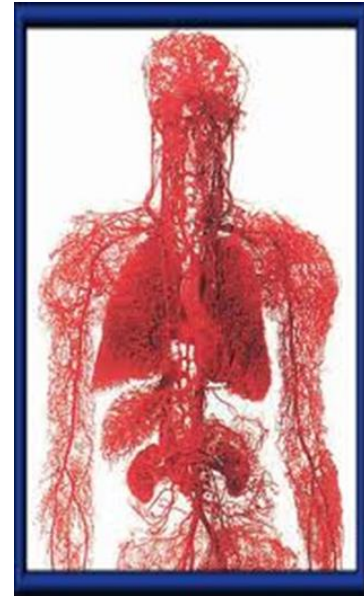
## ヒトにおける血管内皮

総重量：肝臓に匹敵

総面積：テニスコート6面に匹敵

(Higashi Y et al. *Circ J* 2009; 73: 411-8)

見方によっては、体内の最大臓器



## 血管内皮におけるXOR分布

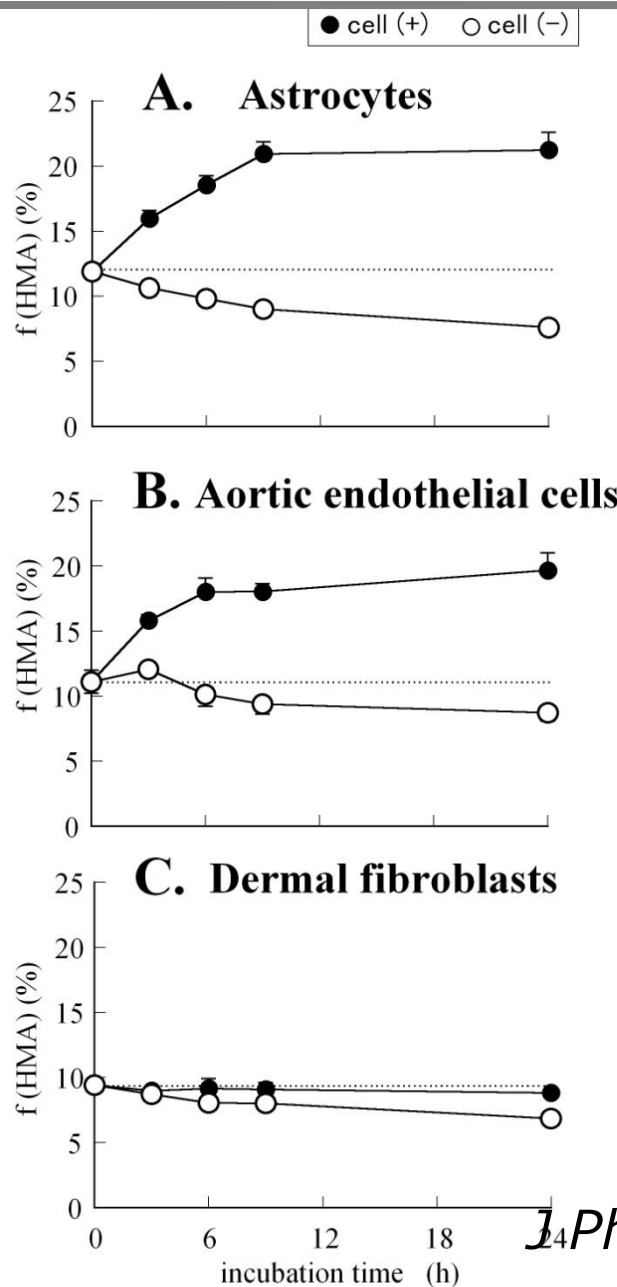
大血管・心腔内にはXORなし

細小・毛細血管にはあまねくXORが分布している

(Jarasch ED et al. *Cell* 1981; 25:67-82)

生体内のredox維持に大きく関与している

# 血管内皮細胞は酸化された血清アルブミン（後述）を還元する



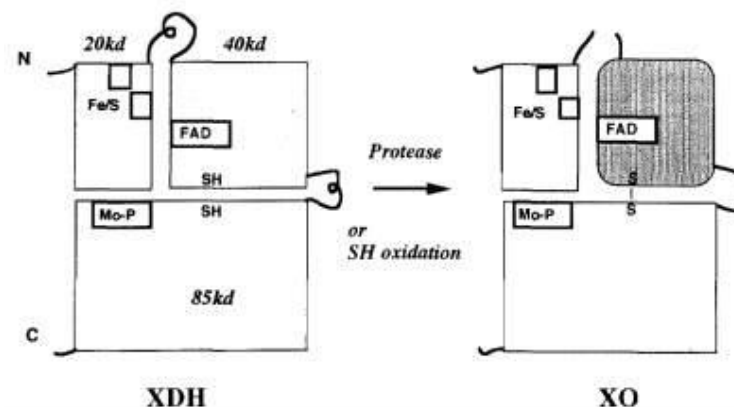
# XORの活性変換：XDHとXO

・哺乳類以外の生物では、キサンチンデヒドロゲナーゼ (XDH) としての活性しか有しない。

XDHが触媒する反応：

- ① ヒポキサンチン +  $\text{H}_2\text{O}$  +  $\text{NAD}^+ \leftrightarrow$  キサンチン +  $\text{NADH}$  +  $\text{H}^+$
- ② キサンチン +  $\text{H}_2\text{O}$  +  $\text{NAD}^+ \leftrightarrow$  尿酸 +  $\text{NADH}$  +  $\text{H}^+$

・ところが、**唯一哺乳類においては**、XDHのチオール(-SH)基が分子内酸化を受けて可逆的に（一部はタンパク分解などの翻訳後修飾により不可逆的に）、XO（キサンチンオキシダーゼ）へ変換する。



XOが触媒する反応：

- ① ヒポキサンチン +  $\text{O}_2 \leftrightarrow$  キサンチン +  $\text{H}_2\text{O}_2$  +  $\text{O}_2^{\cdot -}$
- ② キサンチン +  $\text{O}_2 \leftrightarrow$  尿酸 +  $\text{H}_2\text{O}_2$  +  $\text{O}_2^{\cdot -}$

Nishino T: *J Biochem* 1994;116:1-6.

Sakuma S, et al: *Biol Pharm Bull* 2008;31:1013-6.

# 哺乳類でXOが果たす役割

## 1. 乳汁分泌

乳汁中のXORは主にXOとして存在している

XORのノックアウトマウスでは、乳腺細胞内の脂肪滴蓄積、仔の発育不良が観察される

(Vorbach C, et al: *Genes Dev* 2002; 16:3223-3235)

## 2. 排卵

活性酸素電極を用いた検討

ウサギ卵胞において、XOに起因すると思われる

$O_2 \cdot^-$ 発生が排卵誘発のシグナルとして機能している

(成相孝一, 他: 東京慈恵会医科大学雑誌 2006; 121(6))



∴哺乳類においてのみXORがXOとして酵素活性を発揮することは、哺乳類特有の生体機能と密接に関連している

# 本日の話の流れ

---

1. 尿酸とビタミンC
2. 尿酸と霊長類
3. 尿酸と哺乳類
4. 尿酸代謝と臓器障害
5. XO阻害薬 トピロキソスタット

# CKDの誘因

---

- ・ 原発性／二次性糸球体腎炎
- ・ 糖尿病
- ・ 高血圧
- ・ 嚢胞性疾患
- ・ 骨髄腫
- ・ 高尿酸血症



# 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」より

日本痛風核酸代謝学会より、これまでに第1版が2002年に、第2版が2010年に上梓されており、2018年末に第3版が上梓された。

今回の第3版では以下の7つのクリニカルクエスチョン（CQ）が取り上げられ、それぞれの益と害に関するアウトカムが提示された。

CQ1. 急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？

CQ2. 腎障害を有する高尿酸血症の患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

CQ3. 高尿酸血症合併高血圧患者において、尿酸コントロール薬は無投薬に比して推奨されるか？

CQ4. 高尿酸血症合併高血圧患者において、薬物療法により血清尿酸値6 mg/dL以下にすることは血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して推奨できるか？

CQ5. 高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

CQ6. 痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバー（後述）を長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか？

CQ7. 無症候性高尿酸血症の患者において、食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？

# 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」より

日本痛風核酸代謝学会より、これまでに第1版が2002年に、第2版が2010年に上梓されており、2018年末に第3版が上梓された。

今回の第3版では以下の7つのクリニカルクエスチョン（CQ）が取り上げられ、それぞれの益と害に関するアウトカムが提示された。

CQ1. 急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？

**CQ2. 腎障害を有する高尿酸血症の患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？**

CQ3. 高尿酸血症合併高血圧患者において尿酸コントロール薬は無投薬に比して推奨されるか？

CQ4. 高尿酸血症合併腎機能低下を抑制する目的で尿酸降下薬を用いることを中等度に推奨する。これは血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して推奨できるか？

CQ5. 高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

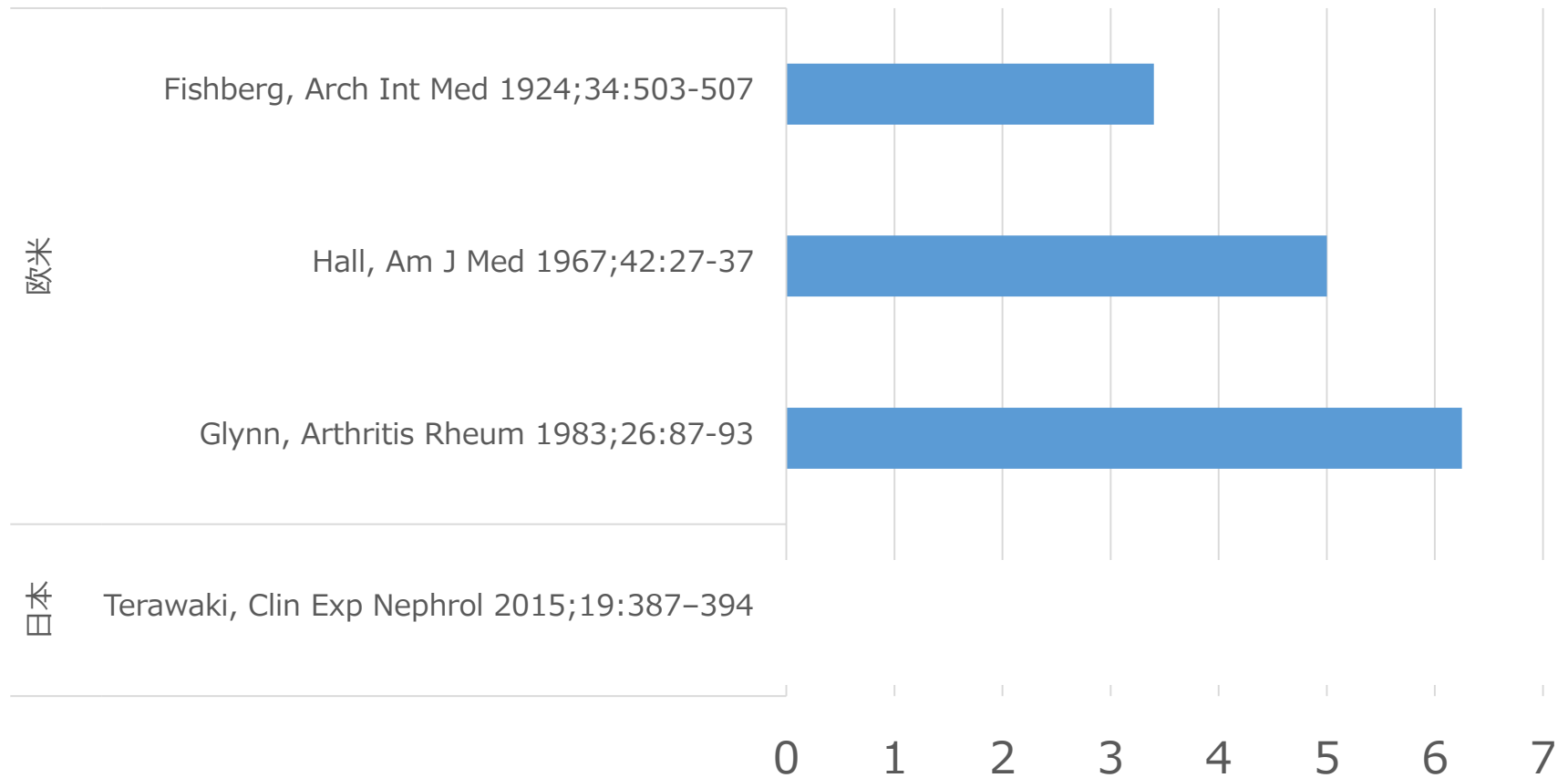
CQ6. 痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバー（後述）を長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか？

CQ7. 無症候性高尿酸血症の患者において、食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？



# 時代と尿酸値の変遷：過ぎたるは猶及ばざるが如し

Serum UA (mg/dL)



# 高尿酸血症の有害性

---

1. 関節炎（痛風発作）

2. 非関節性の合併症

腎機能低下などの臓器障害

# 尿酸と腎傷害に関する組織学的知見

Seegmiller JE, Erazier PD: *Ann Rheum Dis* 25:668, 1966

(A) ALL由来高尿酸血症患者(n=5)と(B) 痛風患者(n=6)の腎組織検討

- ・ (A)では尿細管内に尿酸結晶が析出していた
- ・ (B)では尿酸結晶は尿細管内を含むどこにも確認されず  
一方、痛風結節に見られるのと同様の

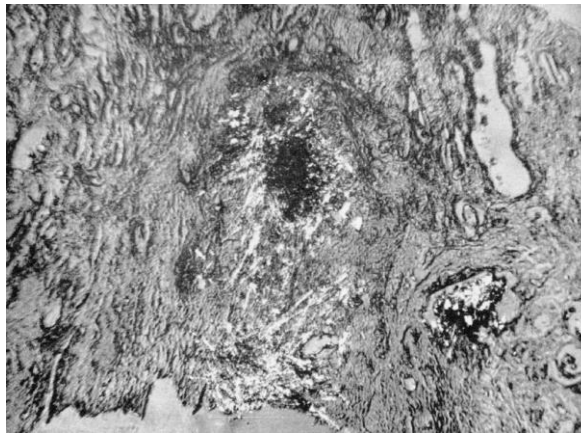
『尿酸ナトリウム一水和物(monosodium urate monohydrate)』  
の腎錐体間質への沈着が確認された

- ・ (C) 上記の沈着は血清尿酸濃度が7 mg/dLを超えると起こり得る

(A)



(B)



(C)

Purine (mg./100 ml.)		Uric Acid	Xanthine	Hypoxanthine
Serum	pH 7.4	7	10	115
Urine	pH 5	15	5	140
	pH 7	200	13	150

# 尿酸と腎機能低下に関する疫学的知見

---

Iseki K *et al*: *Am J Kidney Dis* 44:642, 2004

沖縄県の一般住民48,177人

高尿酸血症がある場合の末期腎不全リスクは男性4倍、女性9倍

Obermayr RP *et al*: *J Am Soc Nephrol* 19: 2407, 2008

ウィーンの検診データ21,457人

血圧に関わらず尿酸が高いほど腎障害の発症リスクが増加

# CKD発症（腎機能低下）に寄与する因子を解析した

---

- 職場健診のデータを解析
- 検討対象：1,285人の就労男性
- 平均95.2±66.7月（最長18年）経過観察
- CKD新規発症への尿酸・血圧・脂質・BMIの寄与度を評価

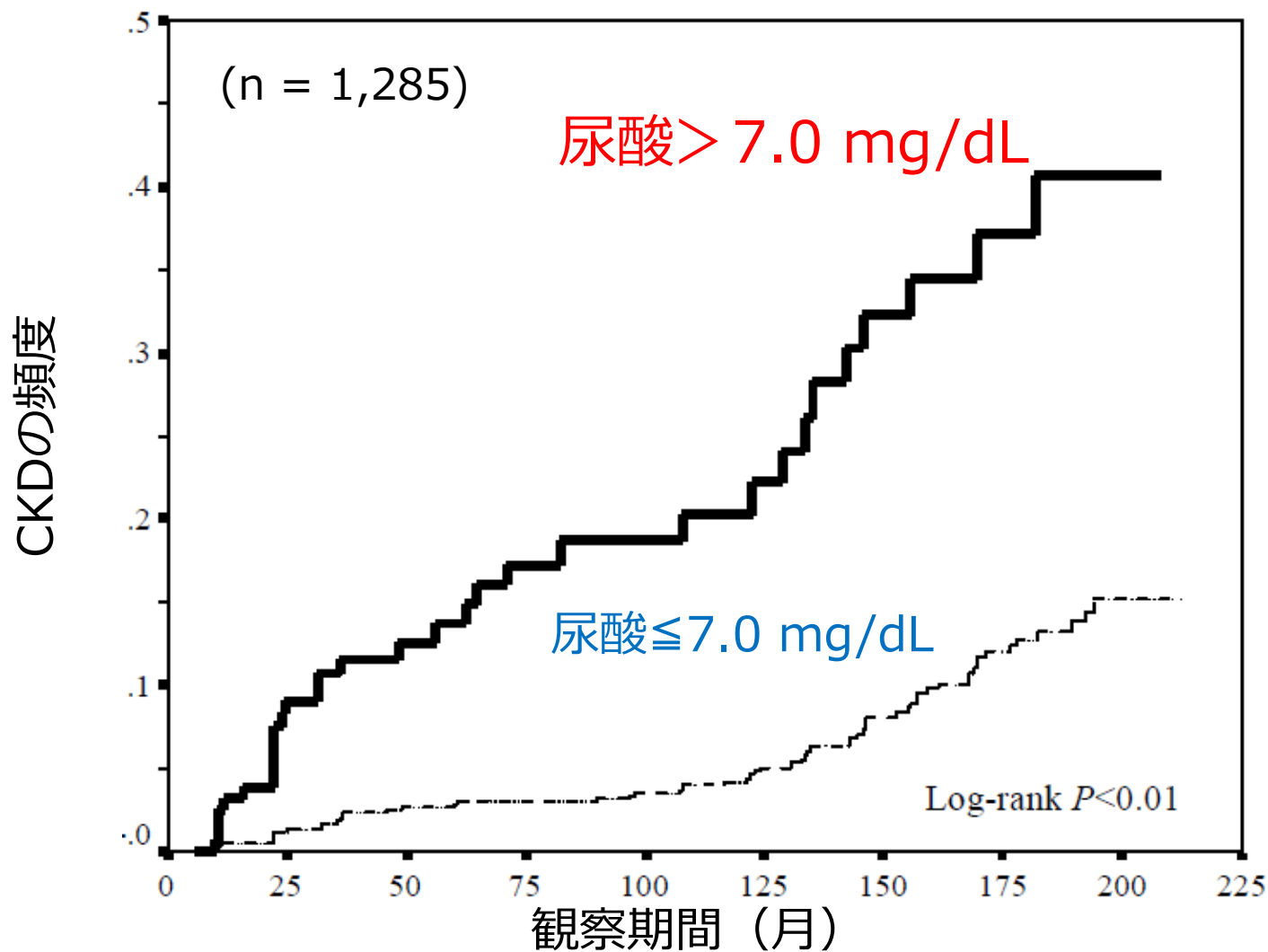
# 尿酸が高い就労男性はCKDに移行しやすい

高尿酸血症の危険率（ハザード比: HR）は3.99倍と高かった。

寄与因子	観察期間±標準偏差(ヵ月)	CKD発症数	発症頻度(%)	ハザード比	95%信頼区間
<b>尿酸(mg/dL)</b>					
>7.0	76.3±63.3	32	19.3	3.99	2.59~6.15
≤7.0	98.0±66.8	68	6.1	1(ref.)	
<b>HDLコレステロール(mg/dL)</b>					
<40	89.3±61.5	18	11.8	1.69	1.00~2.86
≥40	96.0±67.4	82	7.2	1(ref.)	
<b>血圧(mmHg)</b>					
収縮期≥140ないし拡張期≥90	83.5±62.8	33	12.9	2.00	1.29~3.11
収縮期<140かつ拡張期<90	98.1±67.4	67	6.5	1(ref.)	
<b>空腹時血糖(mg/dL)</b>					
≥126	95.1±66.0	3	5.9	0.56	0.17~1.77
<126	95.2±66.8	97	7.9	1(ref.)	
<b>BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>					
≥25	93.2±66.4	34	12.5	1.35	0.87~2.10
<25	95.7±66.8	66	6.5	1(ref.)	

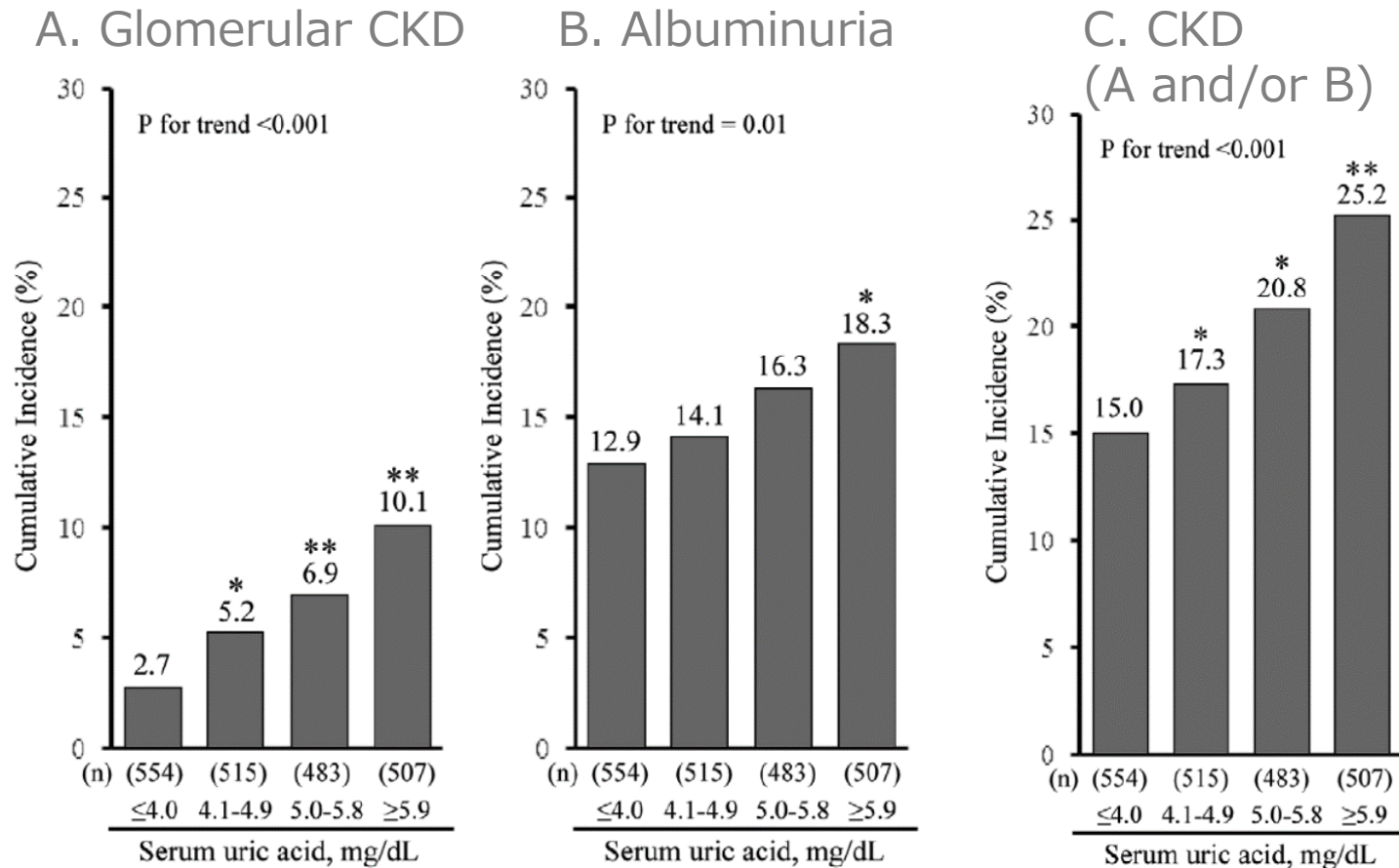


# 尿酸が高い就労男性はCKDに移行しやすい



# 久山町研究からの驚くべき知見

血清尿酸値が5.8 mg/dL以下のレベルであっても、尿酸が高いほどCKDリスクが高くなる。



# 提示される謎

---

- ・ 尿酸の結晶化が起こらないはずのレベルでの血中濃度で、どのように高尿酸血症が腎障害に寄与するのか？

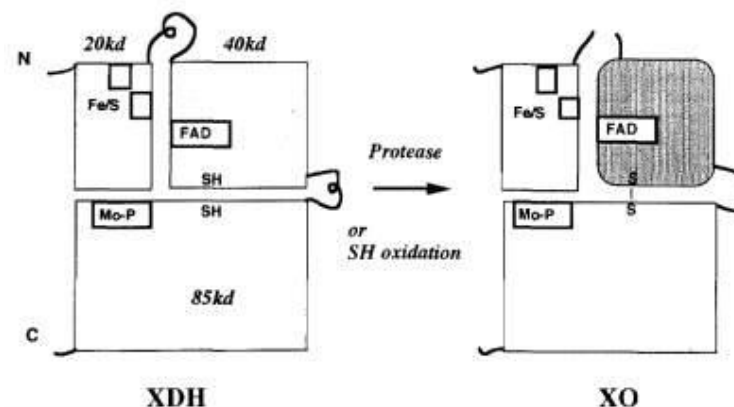
# XORの活性変換：XDHとXO

・哺乳類以外の生物では、キサンチンデヒドロゲナーゼ (XDH) としての活性しか有しない。

XDHが触媒する反応：

- ① ヒポキサンチン +  $\text{H}_2\text{O}$  +  $\text{NAD}^+$   $\leftrightarrow$  キサンチン +  $\text{NADH}$  +  $\text{H}^+$
- ② キサンチン +  $\text{H}_2\text{O}$  +  $\text{NAD}^+$   $\leftrightarrow$  尿酸 +  $\text{NADH}$  +  $\text{H}^+$

・ところが、**唯一哺乳類においては**、XDHのチオール(-SH)基が分子内酸化を受けて可逆的に（一部はタンパク分解などの翻訳後修飾により不可逆的に）、XO（キサンチンオキシダーゼ）へ変換する。



XOが触媒する反応：

- ① ヒポキサンチン +  $\text{O}_2$   $\leftrightarrow$  キサンチン +  $\text{H}_2\text{O}_2$  +  $\text{O}_2^{\cdot -}$
- ② キサンチン +  $\text{O}_2$   $\leftrightarrow$  尿酸 +  $\text{H}_2\text{O}_2$  +  $\text{O}_2^{\cdot -}$

Nishino T: *J Biochem* 1994;116:1-6.

Sakuma S, et al: *Biol Pharm Bull* 2008;31:1013-6.

# 宮城良陵CKD研究

- 宮城県内の主要な腎臓高血圧専門外来に通院中の患者を対象にしたコホート研究

- 2006年より患者登録開始

- 下記11施設が参加：

  - 大崎市民病院

  - 石巻赤十字病院

  - 東北大学病院

  - 仙台社会中央病院

  - 宏人会中央クリニック

  - 仙台赤十字病院

  - 仙台市立病院

  - 東北公済病院

  - 東北公済病院宮城野分院

  - 仙台医療センター

  - 公立刈田総合病院

- 初期登録患者数 4,019名



# アロプリノール投与有無別のCKD患者予後検討

GFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である高血圧患者コホート178名での検討。  
(性別・腎機能・尿酸値・ACEI/ARB及び利尿薬使用比率で有意差が認められた)

	Allopurinol		p. value
	(-); n=111	(+); n=67	
Age years	71.2±12.6	70.9±10.6	0.8692
Gender %male	54.1	73.1	0.0114*
GFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	27.3±12.0	23.3±10.7	0.0247*
Uric acid mg/dL	7.56±1.76	7.00±1.63	0.0364*
Hemoglobin g/dL	11.6±2.1	11.3±2.0	0.3015
Systolic blood pressure mmHg	135±17	133±19	0.4024
Positive proteinuria %	38.3	30.3	0.2838
Diabetes %	25.2	32.8	0.2737
Dyslipidemia %	41.4	50.7	0.2266
History of CVD %	19.8	31.3	0.0818
Use of ACEI and/or ARB %	65.7	85.1	0.0049*
Use of diuretics %	18.0	35.8	0.0076*

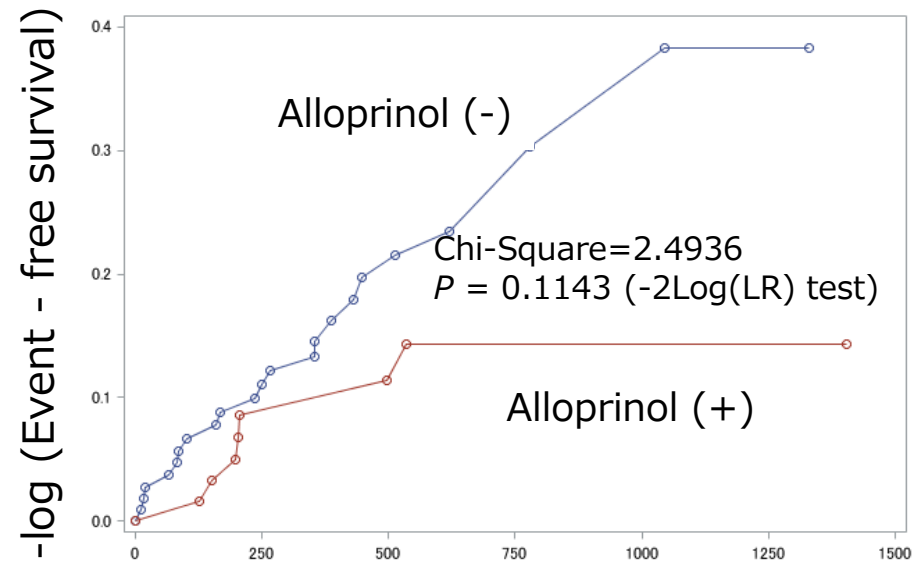
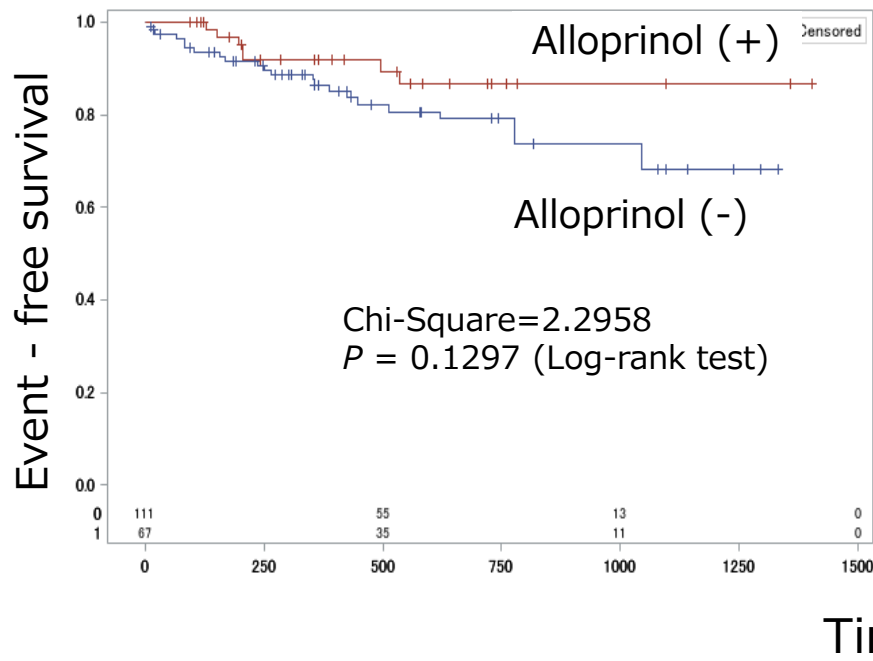
GFR; glomerular filtration rate, CVD; cardiovascular disease, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB; angiotensin receptor blocker.

\*; p < 0.05.

Terawaki H, et al: *Clin Exp Nephrol* 2013;17(4):549-553.

# イベント発症状況

統計学的な有意差はなかったものの、アロプリノール内服群におけるイベント発症は、非内服群よりも少なかった。



# アロプリノールのイベント抑制効果

- ・アロプリノール内服のイベント発症に関するハザード比は、0.342~0.392であった。
- ・アロプリノールのCVD発症への抑制効果が示唆された。
- ・尿酸値自体のイベント発症への有意な寄与は確認されなかった。

Parameter	Model A					Model B				
	Parameter	Standard	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard	Parameter	Standard	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard
	Estimate	Error			Ratio	Estimate	Error			Ratio
Male gender	0.05958	0.40745	0.0214	0.8837	1.061	---	---	---	---	---
GFR	-0.01767	0.01825	0.9375	0.3329	0.982	---	---	---	---	---
Uric acid	0.05646	0.11094	0.2590	0.6108	1.058	---	---	---	---	---
History of CVD	1.73174	0.40782	18.0312	<0.0001*	5.650	---	---	---	---	---
Diuretics	0.58208	0.45149	1.6622	0.1973	1.790	---	---	---	---	---
Alloprinol	-1.07156	0.53058	4.0788	0.0434*	0.342	-0.93680	0.49728	3.5489	0.0596	0.392
Propensity score <sup>¶</sup>	---	---	---	---	---	-1.06592	0.90077	1.4003	0.2367	0.344

GFR; glomerular filtration rate, CVD; cardiovascular disease, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB; angiotensin receptor blocker.

<sup>¶</sup>; calculated from age, gender, GFR, blood pressure, uric acid, history of cardiovascular disease, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the use of diuretics and renoprotective antihypertensive drugs (ACEI and/or ARB).

\*;  $P < 0.05$ .



# CKD患者へのアロプリノール投与とCVD発症：再掲

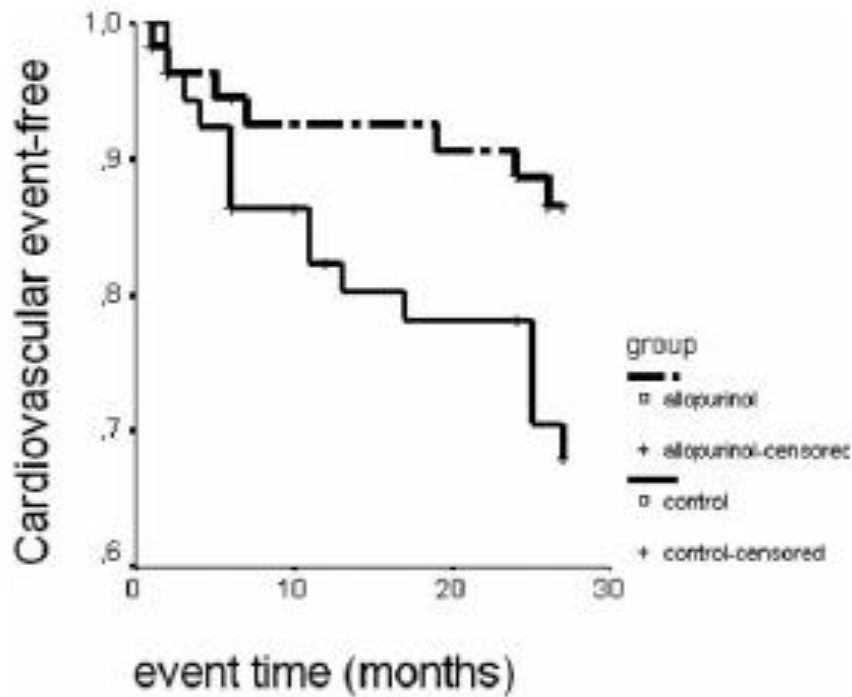


Table 6. Cox regression analysis. Risk of new cardiovascular events

	HR	CI (95%)	P
Diabetes	4.38	1.59 to 12.09	0.004
Previous coronary heart disease	4.49	1.56 to 12.86	0.005
C Reactive protein (mg/L)	2.83	1.09 to 7.32	0.031
Allopurinol treatment	0.29	0.09 to 0.86	0.026

Model adjusted for age, eGFR change, and serum UA. HR, hazard rates for new cardiovascular events; CI, confidence interval.

New cardiovascular events: Congestive heart failure, cerebrovascular accidents, ischemic coronary events, and peripheral arteriopathy.

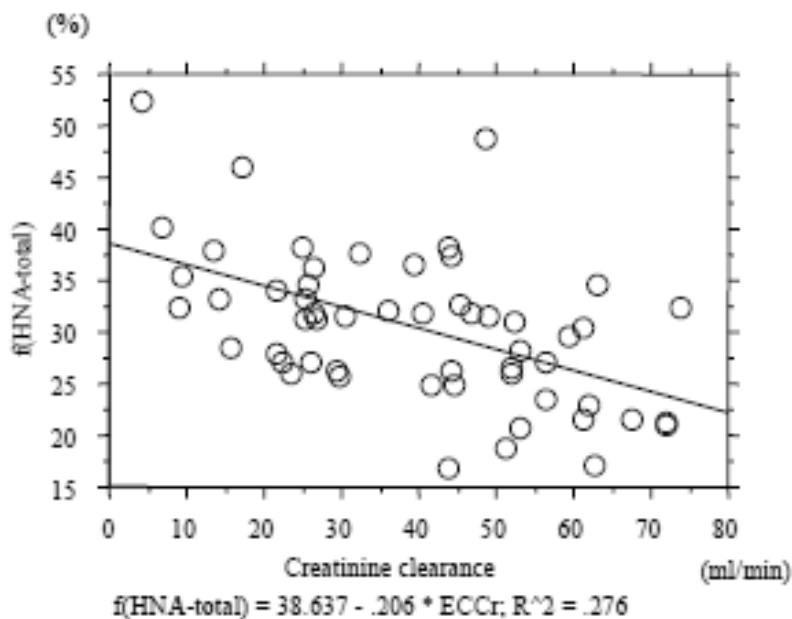
Goicoechea M, et al.

*Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1388, 2010

# 腎機能低下(CKD)と酸化ストレス

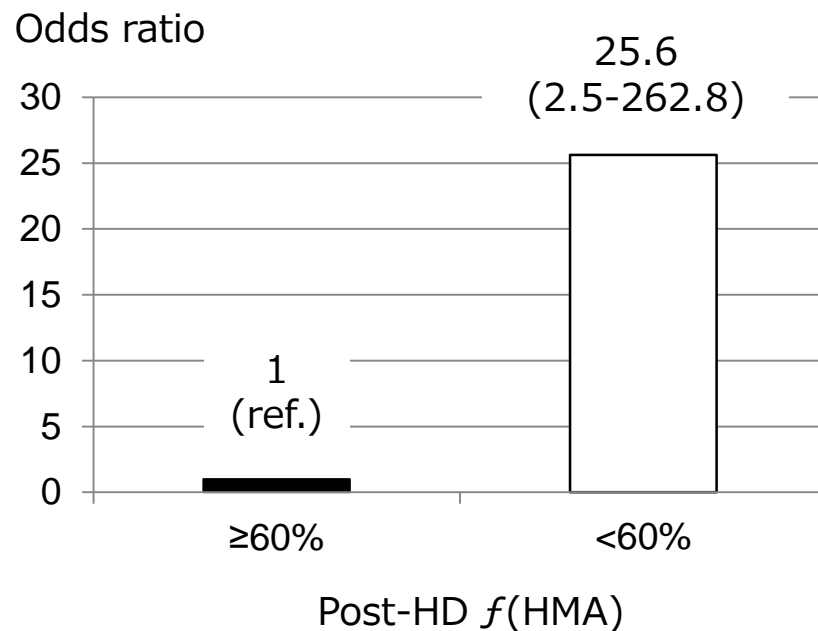
酸化ストレスの指標として「アルブミン酸化還元比」を用いた検討。

透析導入前CKDにおける検討。  
腎機能低下と比例して、  
酸化ストレスは亢進する。



Terawaki H, et al.  
*Kidney Int* 2004; 66:1988

維持血液透析中CKDにおける検討。  
酸化ストレスが亢進している症例で、  
2年後のCVD死亡リスクは高かった。

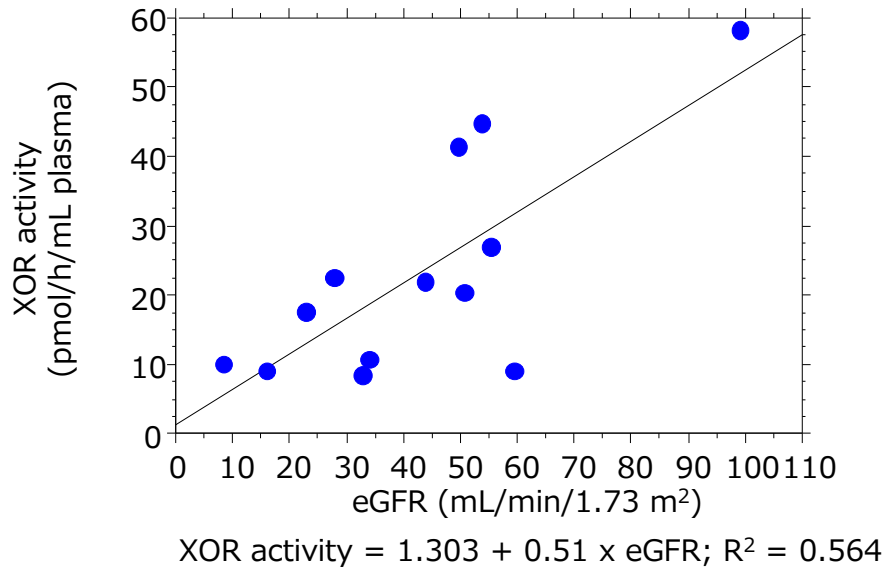


Terawaki H, et al.  
*Ther Apher Dial* 2010;14:465

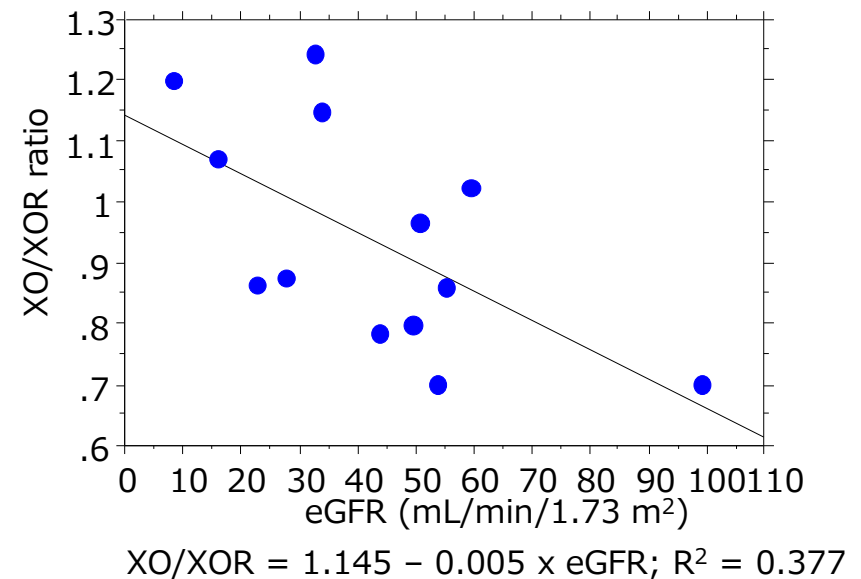
# 結果：eGFRとXOR活性・XO/XOR比

XOR活性は、腎機能が低いほど低値を示した。  
一方XO/XOR比は、腎機能が低いほど高値を示した。

## <XOR活性>



## <XO/XOR比>



おそらく…

---

腎機能低下



内皮XO/XOR比の増加



酸化ストレスの亢進

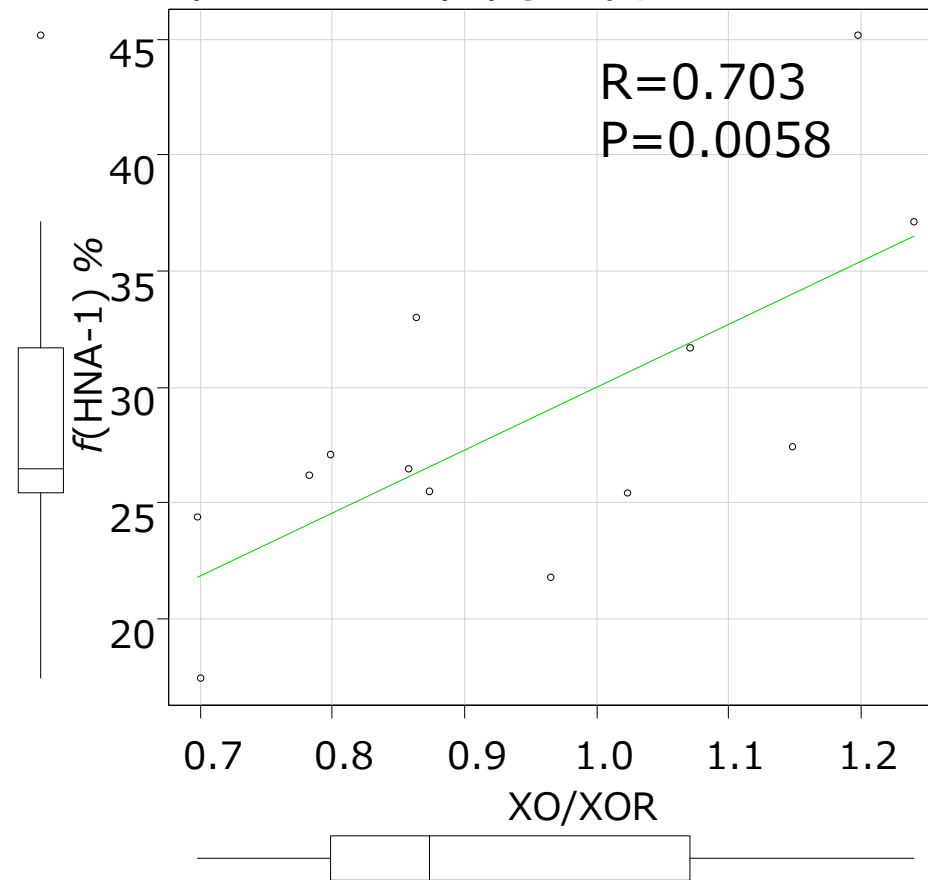


イベント増加・予後不良

# 血漿XO/XOR比と酸化ストレス

酸化ストレスの指標として「アルブミン酸化還元比」を用いた検討。

血漿XO/XOR比と酸化型アルブミン $f$ (HNA-1)の間には、  
有意な正の相関が確認された。



おそらく…

---

腎機能低下



内皮XO/XOR比の増加



酸化ストレスの亢進



イベント増加・予後不良

# 謎に対する回答

---

・尿酸の結晶化が起こらないはずのレベルでの血中濃度で、どのように高尿酸血症が腎障害に寄与するのか？

**反応に活性酸素の産生を伴う「XO」が、腎障害に寄与していると想定される**

# XOと臓器障害

XOR阻害薬の投与は、おそらくは活性酸素産生の抑制—すなわちXOの阻害—を介して、臓器障害のリスクを低減する。

結晶化を起こさないレベルでの「高尿酸血症に伴う（と見える）腎障害」は、実はXOによる血管障害の反映である可能性が示唆される。

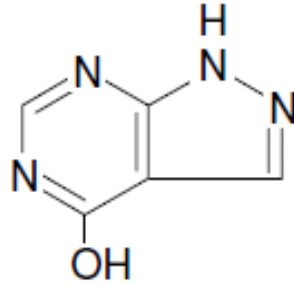


# 本日の話の流れ

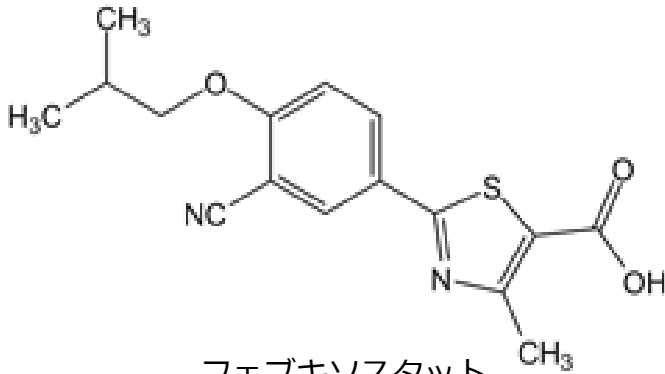
---

1. 尿酸とビタミンC
2. 尿酸と霊長類
3. 尿酸と哺乳類
4. 尿酸代謝と臓器障害
5. XO阻害薬 トピロキソスタット

# 新しいXOR阻害薬

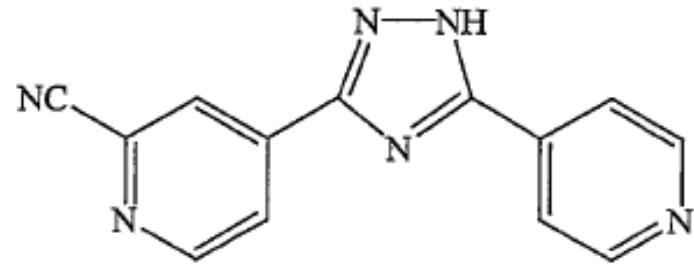


アロプリノール



フェブキソスタット

[Ref.] EMEA CHMP Assessment report



トピロキソスタット

[Ref.] Drug Metab Dispos. 2006 Nov;34(11):1880-6.

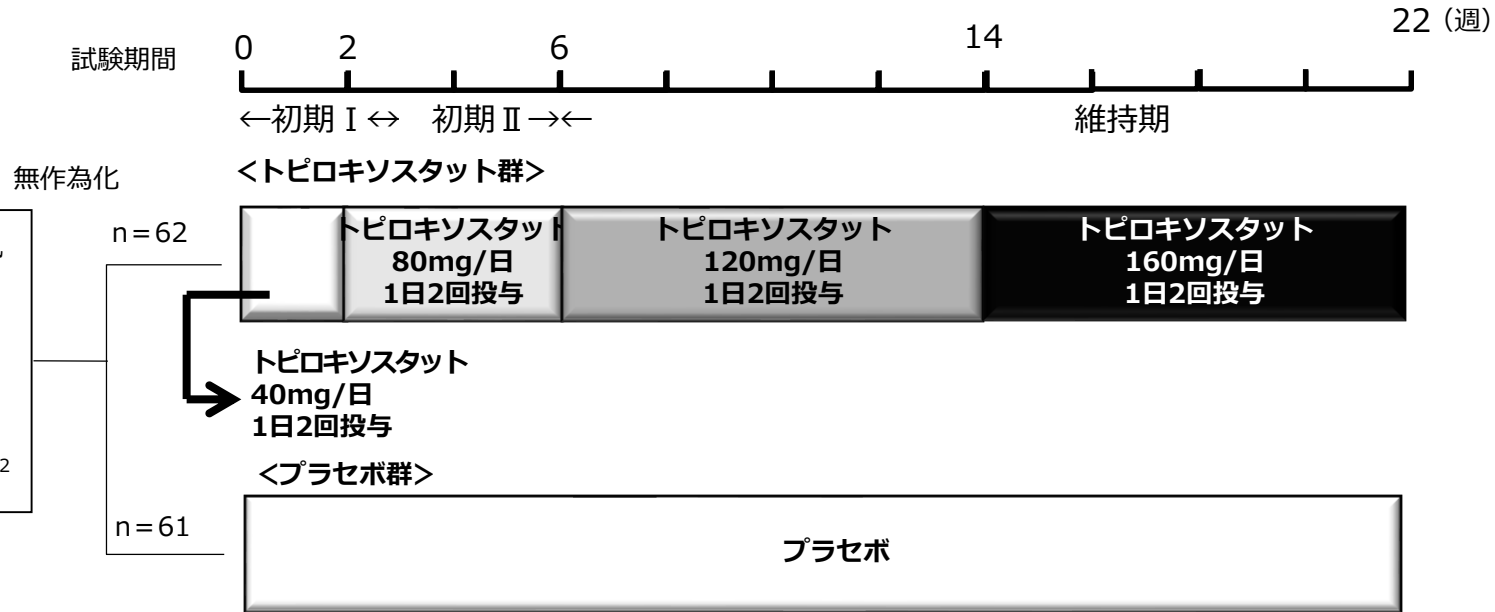
# 市販後調査：年齢層別副作用発現状況

区分	症例数	発現症例数 (%)	検定
65歳未満	1,480	57 (3.85)	p=0.7040 $\chi^2$ 検定
65歳以上75歳未満	846	27 (3.19)	
75歳以上	914	32 (3.50)	

# 市販後調査：腎機能障害の有無および重症度別の副作用発現状況

区分 (投与開始時のeGFR[mL/分/1.73m <sup>2</sup> ]のみで判定)		症例数	発現症例数 (%)	検定
有無	無 (90以上)	194	7 (3.61)	p = 1.0000 Fisherの直接確率計算法
	有 (90未満)	2,562	98 (3.83)	
	不明	484	11 (2.27)	—
重症度	無 (90以上)	194	7 (3.61)	p = 0.1190 $\chi^2$ 検定
	軽度 (60以上90未満)	1,033	29 (2.81)	
	中等度 (30以上60未満)	1,149	49 (4.26)	
	高度 (15以上30未満)	252	11 (4.37)	
	末期腎不全 (15未満)	128	9 (7.03)	
	不明	484	11 (2.27)	—

# CKD G3におけるトピロキソスタットの効果：試験方法



注) 投与2週後、6週後、14週後、22週後に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間までそれぞれの用量で投与を継続した。

**【対象】 中等度腎機能障害（CKD3）を合併した痛風を含む高尿酸血症患者123例**  
血清尿酸値：痛風患者 7.0mg/dL以上  
高尿酸血症患者（合併症あり） 8.0mg/dL以上

**【試験方法】 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験**

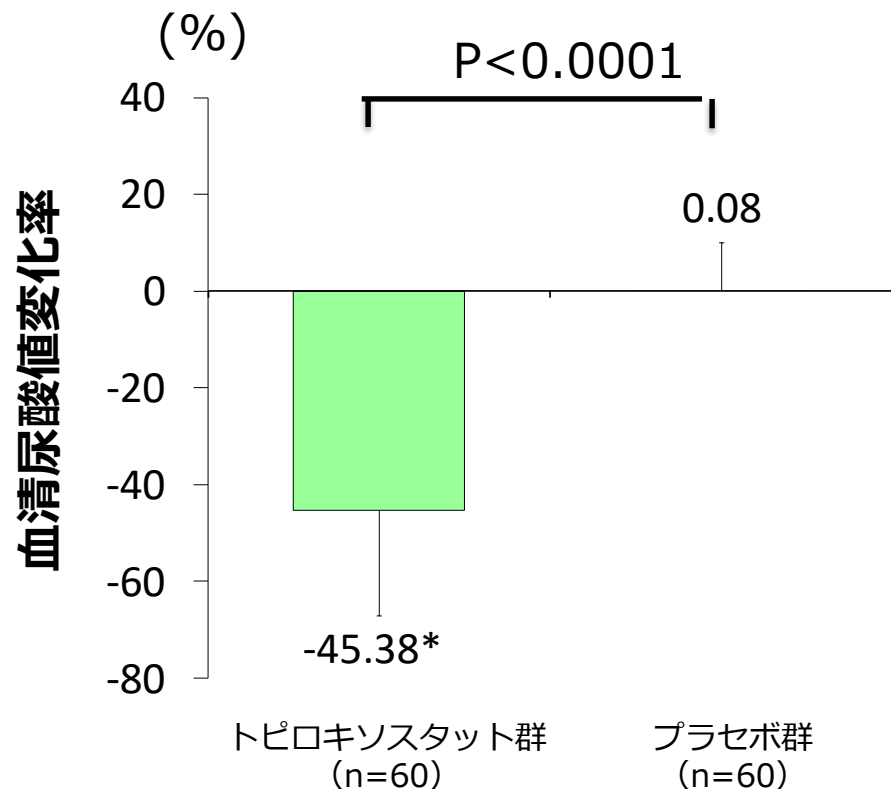
**【主要評価項目】 投与終了時における血清尿酸値低下率**

**【副次評価項目】 投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率、安全性、eGFR、ACRなど**

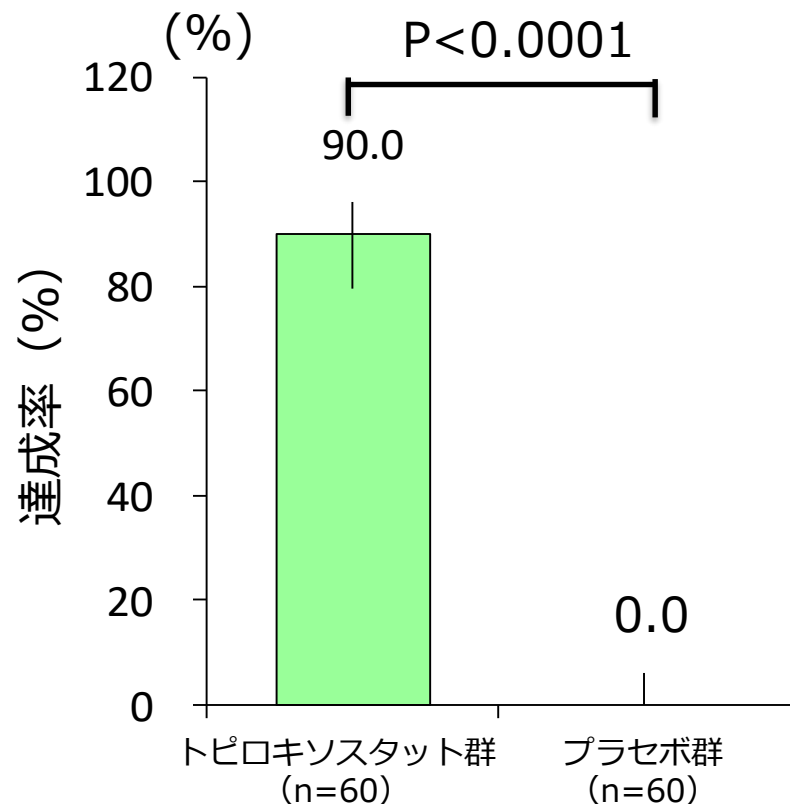
# CKD G3におけるトピロキソスタットの効果：尿酸値

## 主要評価項目

### 血清尿酸値変化率



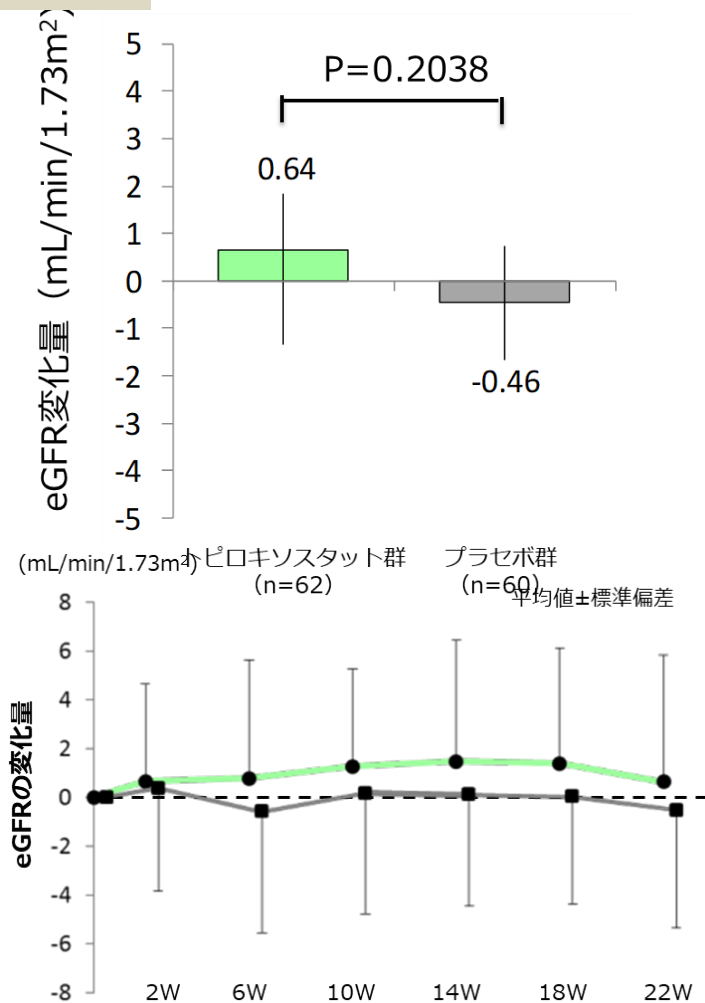
### 血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率



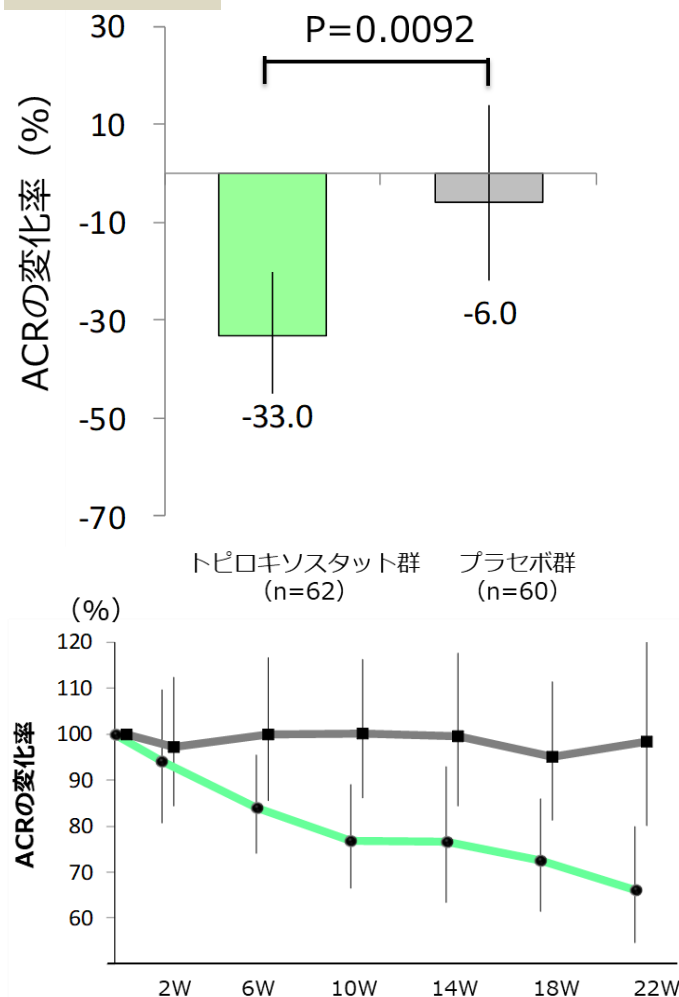
# CKD G3におけるトピロキソスタットの効果：eGFR・UACR

## 副次評価項目

### eGFR

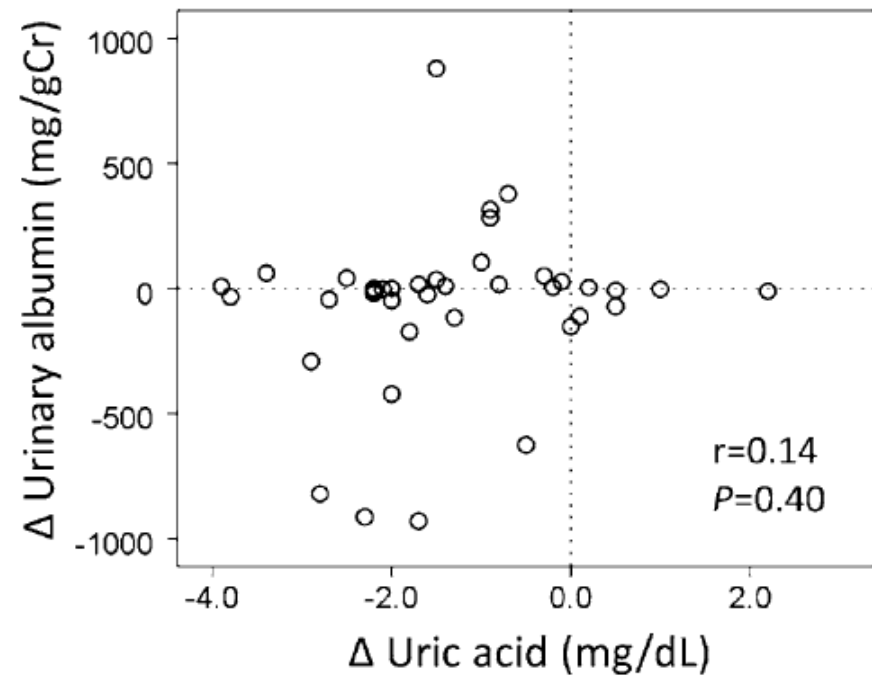
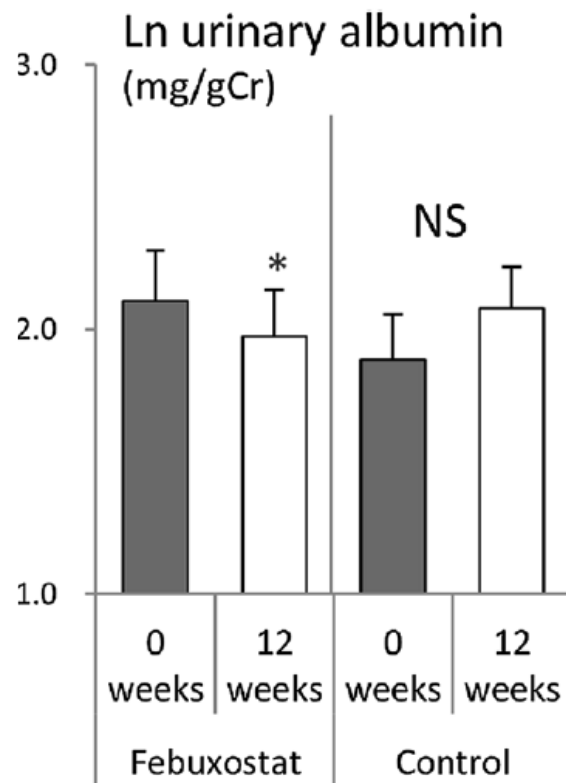


### UACR



# フェブキソスタットのアルブミン尿抑制効果

- ・フェブキソスタットの12週内服後、尿中アルブミンは有意に減少した。
- ・尿中アルブミンの減少程度と尿酸値の減少程度との間に相関は認められなかった。



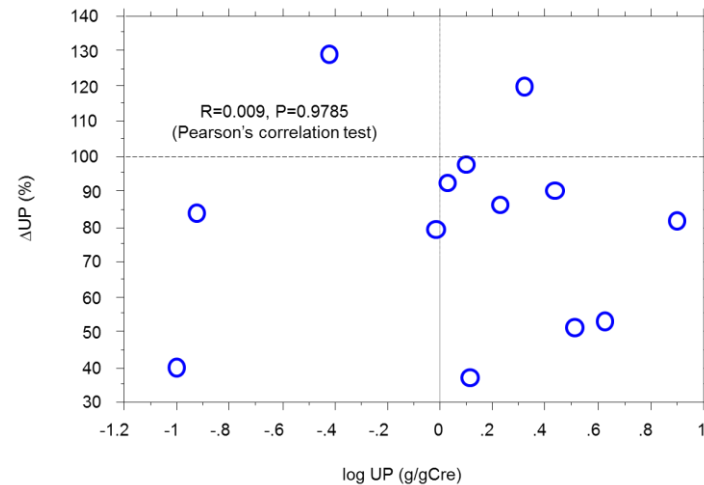
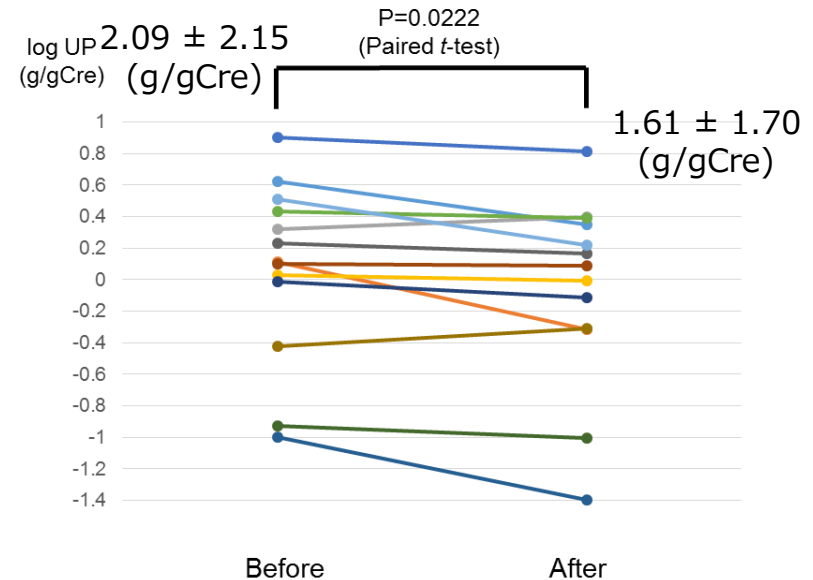
Tanaka K, Terawaki H, et al.  
*Clin Exp Nephrol* 2015



# フェブキシソスタットからトピロキシソスタットに切り替えた際のUPCR (g/gCre)の変化(n=13)

Age years	70.1±14.0
Male : Female	10 : 3
eGFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	20.0±11.9
Serum creatinine mg/dL	2.68±1.50
Serum uric acid mg/dL	5.6±0.9
Systolic blood pressure mmHg	132±20
Primary CKD n	
Nephrosclerosis	7
Chronic glomerulonephritis	4
Diabetic nephropathy	1
Polycystic kidney disease	1
Dose of febuxostat n	
10 mg/day	7
20 mg/day	4
40 mg/day	2

**Table. Patients' profile**

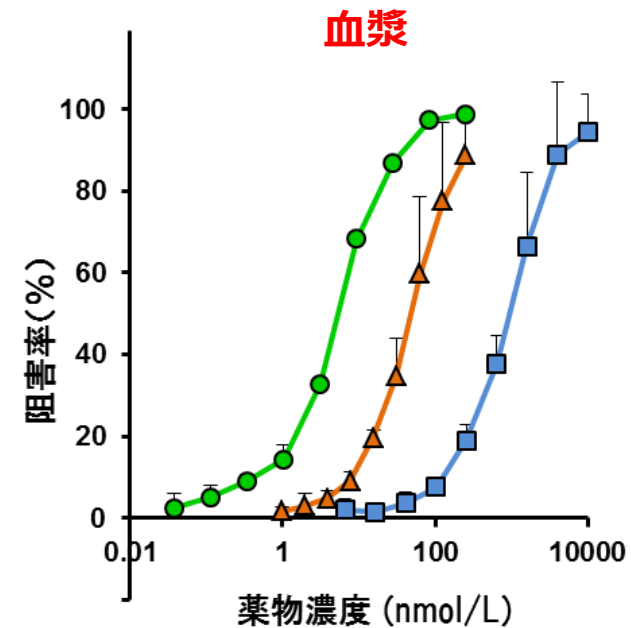
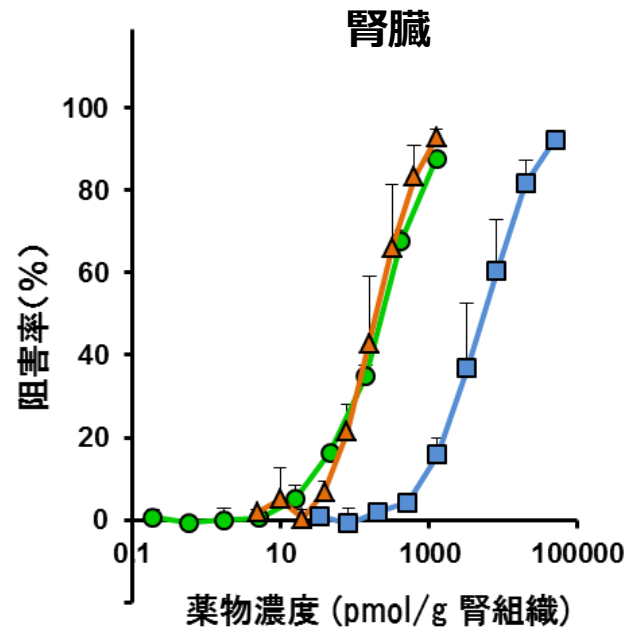
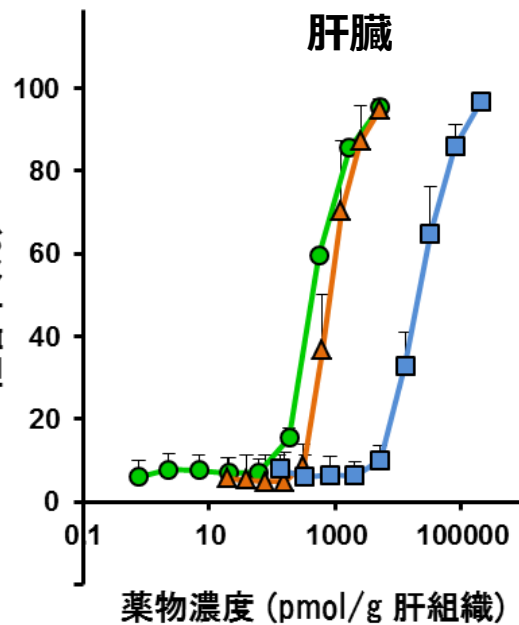


# 各XOR阻害薬の臓器別効果

➤ XOR 阻害活性

特に血漿において明確に：トピロキソスタット > フェブキソスタット > アロプリノール

## 阻害活性



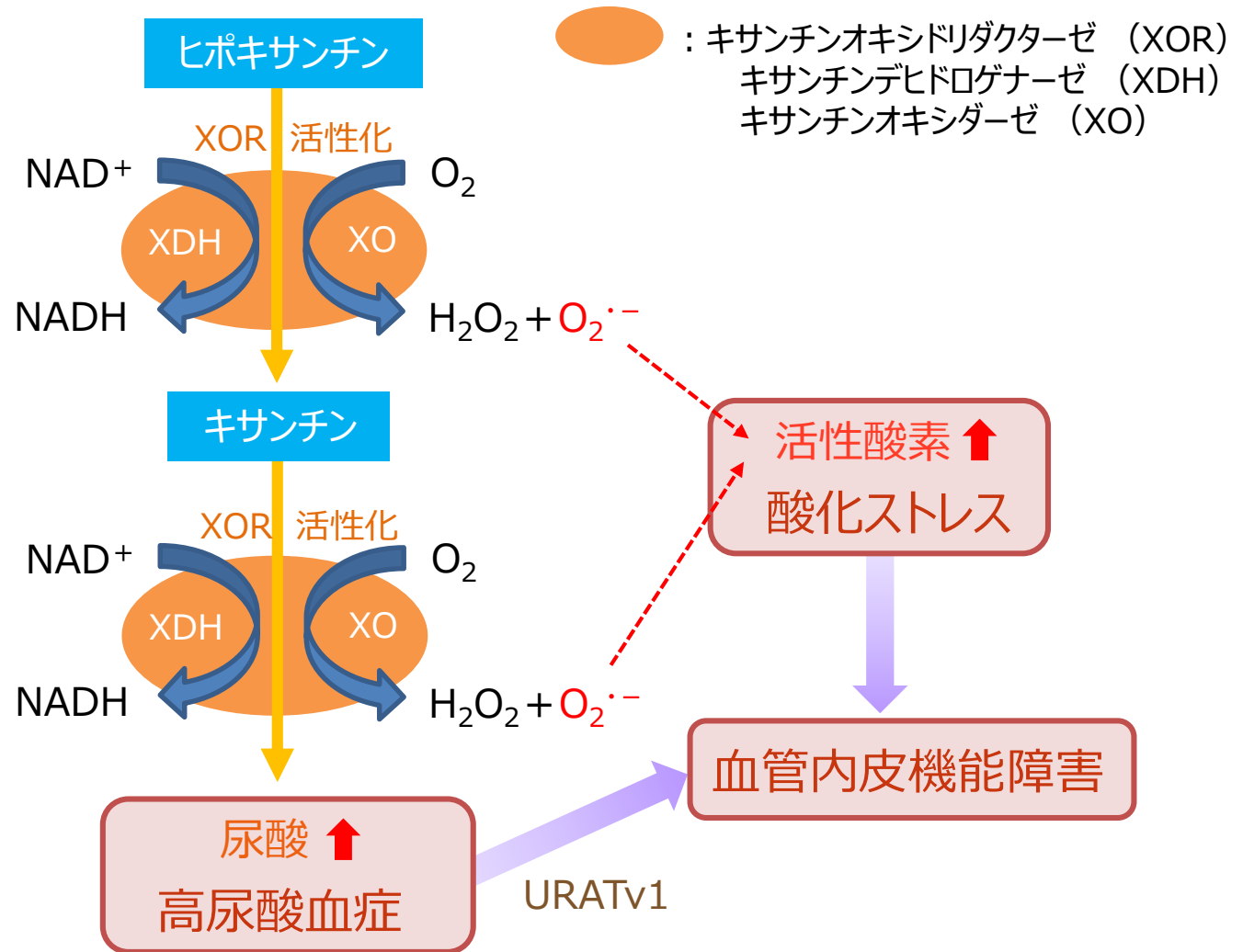
	IC <sub>50</sub> pmol/g tissue	
● トピロキソスタット	171 ± 8	
▲ フェブキソスタット	372 ± 158	
■ アロプリノール	8417 ± 2568	

平均±標準偏差 (n=3)

	IC <sub>50</sub> pmol/g tissue	
● トピロキソスタット	260 ± 13	
▲ フェブキソスタット	303 ± 193	
■ アロプリノール	6661 ± 3134	

	IC <sub>50</sub> nmol/L	
● トピロキソスタット	5.84 ± 0.06	
▲ フェブキソスタット	70.6 ± 20.6	
■ アロプリノール	1214 ± 483	

# 高尿酸血症・XORの活性化と血管内皮機能障害



# まとめ：進化の観点から尿酸の生体内機能を考える

我々人類は、類人猿としての尿酸分解能力の放棄により痛風関節炎＋痛風腎のリスクに曝されることとなった。さらに哺乳類としてのXO活性獲得により、CKD（や生活習慣病）を背景とした内皮障害に伴う酸化ストレスリスクに曝されることとなった。

上記より「高尿酸血症に伴う腎障害」には、結晶化に伴う機序と、XOによる機序の両者が混在する…と捉えることができる。

トピロキソスタットは、軽度～中等度腎機能障害患者に通常用量投与にて血清尿酸値低下が確認された、XO抑制力を有するXOR阻害薬である。

国立佐倉病院

東北大学

吉村和修  
長谷川俊男  
山田研一

中山昌明  
朱万君  
佐藤博  
佐藤壽伸  
中山恵輔  
樺山 繁  
今井 潤

岐阜大学

惠良聖一  
寺田知新  
松山幸枝

大久保孝義  
目時弘仁  
伊藤貞嘉

福島県立医科大学

風間順一郎  
中島 彩  
田中健一  
林 義満  
福島直太郎  
小針英理  
青柳佳子

谷 良宏  
旭 浩一  
渡辺公雄  
菅野真理  
木村 浩  
草野裕樹  
渡辺 毅

北里大学

川島正敏  
和田耕治

東京慈恵会医科大学

細谷龍男  
小倉 誠  
小林政司  
松尾七重  
成相孝一  
天野方一  
川口良人

東京理科大学

湯浅 真

久留米大学

山岸昌一

船越クリニック

船越陽一

三和化学研究所  
三重研究パーク

村瀬貴代  
中村敬志

腎臓内科



腎センター



# ご清聴ありがとうございました

<https://www.teikyochiba-nephrology.com>

[terawaki@med.teikyo-u.ac.jp](mailto:terawaki@med.teikyo-u.ac.jp)

9A病棟



内科外来

